

**PCT**  
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
 Internationales Büro  
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



<p><b>(51) Internationale Patentklassifikation<sup>6</sup> :</b></p> <p style="text-align: center;"><b>C07D 413/14, 413/12, 295/26, C07C 257/18, A61K 31/41, 31/495, 31/155</b></p>	<b>A1</b>	<p><b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/31092</b></p> <p><b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 24. Juni 1999 (24.06.99)</p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p><b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP98/07673</p> <p><b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 27. November 1998 (27.11.98)</p> <p><b>(30) Prioritätsdaten:</b> 197 55 268.4      12. Dezember 1997 (12.12.97)      DE</p> <p><b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).</p> <p><b>(72) Erfinder; und</b></p> <p><b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> DORSCH, Dieter [DE/DE]; Königsberger Strasse 17A, D-64372 Ober-Ramstadt (DE). JURASZYK, Horst [DE/DE]; Kleiner Ring 14, D-64342 Seeheim (DE). WURZIGER, Hanns [DE/DE]; Greinstrasse 7b, D-64291 Darmstadt (DE). GANTE, Joachim [DE/DE]; Stormstrasse 4, D-64291 Darmstadt (DE). MEDERSKI, Werner [DE/DE]; Am Ohlenberg 29, D-64390 Erzhausen (DE). BUCHSTALLER, Hans-Peter [DE/DE]; Heinrichstrasse 54, D-64331 Weiterstadt (DE). ANZALI, Soheila [DE/DE]; Am Alten Berg 13, D-64342 Seeheim (DE). BERNOTAT-DANIELOWSKI, Sabine [DE/DE]; Liebigstrasse 5, D-61231 Bad Neuheim (DE). MELZER, Guido [DE/DE]; Mörikestrasse 6, D-65719 Hofheim (DE).</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p><b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Veröffentlicht</b>  <i>Mit internationalem Recherchenbericht.            Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p> </td> </tr> </table>			<p><b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP98/07673</p> <p><b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 27. November 1998 (27.11.98)</p> <p><b>(30) Prioritätsdaten:</b> 197 55 268.4      12. Dezember 1997 (12.12.97)      DE</p> <p><b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).</p> <p><b>(72) Erfinder; und</b></p> <p><b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> DORSCH, Dieter [DE/DE]; Königsberger Strasse 17A, D-64372 Ober-Ramstadt (DE). JURASZYK, Horst [DE/DE]; Kleiner Ring 14, D-64342 Seeheim (DE). WURZIGER, Hanns [DE/DE]; Greinstrasse 7b, D-64291 Darmstadt (DE). GANTE, Joachim [DE/DE]; Stormstrasse 4, D-64291 Darmstadt (DE). MEDERSKI, Werner [DE/DE]; Am Ohlenberg 29, D-64390 Erzhausen (DE). BUCHSTALLER, Hans-Peter [DE/DE]; Heinrichstrasse 54, D-64331 Weiterstadt (DE). ANZALI, Soheila [DE/DE]; Am Alten Berg 13, D-64342 Seeheim (DE). BERNOTAT-DANIELOWSKI, Sabine [DE/DE]; Liebigstrasse 5, D-61231 Bad Neuheim (DE). MELZER, Guido [DE/DE]; Mörikestrasse 6, D-65719 Hofheim (DE).</p>	<p><b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Veröffentlicht</b>  <i>Mit internationalem Recherchenbericht.            Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>
<p><b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP98/07673</p> <p><b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 27. November 1998 (27.11.98)</p> <p><b>(30) Prioritätsdaten:</b> 197 55 268.4      12. Dezember 1997 (12.12.97)      DE</p> <p><b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).</p> <p><b>(72) Erfinder; und</b></p> <p><b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> DORSCH, Dieter [DE/DE]; Königsberger Strasse 17A, D-64372 Ober-Ramstadt (DE). JURASZYK, Horst [DE/DE]; Kleiner Ring 14, D-64342 Seeheim (DE). WURZIGER, Hanns [DE/DE]; Greinstrasse 7b, D-64291 Darmstadt (DE). GANTE, Joachim [DE/DE]; Stormstrasse 4, D-64291 Darmstadt (DE). MEDERSKI, Werner [DE/DE]; Am Ohlenberg 29, D-64390 Erzhausen (DE). BUCHSTALLER, Hans-Peter [DE/DE]; Heinrichstrasse 54, D-64331 Weiterstadt (DE). ANZALI, Soheila [DE/DE]; Am Alten Berg 13, D-64342 Seeheim (DE). BERNOTAT-DANIELOWSKI, Sabine [DE/DE]; Liebigstrasse 5, D-61231 Bad Neuheim (DE). MELZER, Guido [DE/DE]; Mörikestrasse 6, D-65719 Hofheim (DE).</p>	<p><b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Veröffentlicht</b>  <i>Mit internationalem Recherchenbericht.            Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>			
<p><b>(54) Title: BENZAMINE DERIVATIVES</b></p> <p><b>(54) Bezeichnung: BENZAMIDINDERIVATE ALS KOAGULATIONSFAKTOR-XA-HEMMER</b></p> <div style="text-align: center; margin: 20px 0;"> <p style="margin-left: 400px;">(1)</p> </div> <p><b>(57) Abstract</b></p> <p>The invention relates to novel compounds of formula (1) wherein X, Y, W, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> have the meaning cited in Claim 1. The inventive compounds are inhibitors of coagulation factor Xa and can be used in prophylaxis and/or therapy for thromboembolic diseases.</p> <p><b>(57) Zusammenfassung</b></p> <p>Neue Verbindungen der Formel (1), worin X, Y, W, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, sind Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa und können zur Prophylaxe und/oder Therapie von thromboembolischen Erkrankungen eingesetzt werden.</p>				

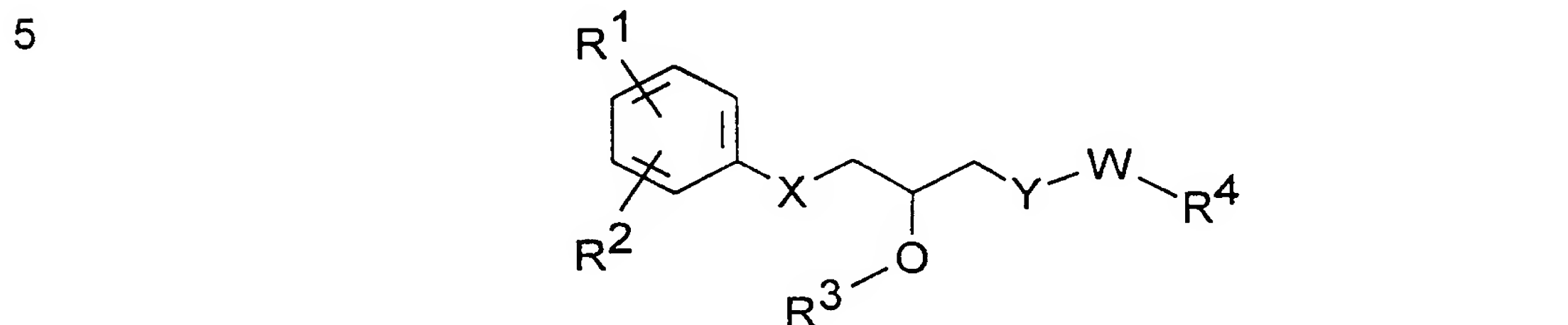
### **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

<b>AL</b>	Albanien	<b>ES</b>	Spanien	<b>LS</b>	Lesotho	<b>SI</b>	Slowenien
<b>AM</b>	Armenien	<b>FI</b>	Finnland	<b>LT</b>	Litauen	<b>SK</b>	Slowakei
<b>AT</b>	Österreich	<b>FR</b>	Frankreich	<b>LU</b>	Luxemburg	<b>SN</b>	Senegal
<b>AU</b>	Australien	<b>GA</b>	Gabun	<b>LV</b>	Lettland	<b>SZ</b>	Swasiland
<b>AZ</b>	Aserbaidshan	<b>GB</b>	Vereinigtes Königreich	<b>MC</b>	Monaco	<b>TD</b>	Tschad
<b>BA</b>	Bosnien-Herzegowina	<b>GE</b>	Georgien	<b>MD</b>	Republik Moldau	<b>TG</b>	Togo
<b>BB</b>	Barbados	<b>GH</b>	Ghana	<b>MG</b>	Madagaskar	<b>TJ</b>	Tadschikistan
<b>BE</b>	Belgien	<b>GN</b>	Guinea	<b>MK</b>	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	<b>TM</b>	Turkmenistan
<b>BF</b>	Burkina Faso	<b>GR</b>	Griechenland	<b>ML</b>	Mali	<b>TR</b>	Türkei
<b>BG</b>	Bulgarien	<b>HU</b>	Ungarn	<b>MN</b>	Mongolei	<b>TT</b>	Trinidad und Tobago
<b>BJ</b>	Benin	<b>IE</b>	Irland	<b>MR</b>	Mauretanien	<b>UA</b>	Ukraine
<b>BR</b>	Brasilien	<b>IL</b>	Israel	<b>MW</b>	Malawi	<b>UG</b>	Uganda
<b>BY</b>	Belarus	<b>IS</b>	Island	<b>MX</b>	Mexiko	<b>US</b>	Vereinigte Staaten von Amerika
<b>CA</b>	Kanada	<b>IT</b>	Italien	<b>NE</b>	Niger	<b>UZ</b>	Usbekistan
<b>CF</b>	Zentralafrikanische Republik	<b>JP</b>	Japan	<b>NL</b>	Niederlande	<b>VN</b>	Vietnam
<b>CG</b>	Kongo	<b>KE</b>	Kenia	<b>NO</b>	Norwegen	<b>YU</b>	Jugoslawien
<b>CH</b>	Schweiz	<b>KG</b>	Kirgisistan	<b>NZ</b>	Neuseeland	<b>ZW</b>	Zimbabwe
<b>CI</b>	Côte d'Ivoire	<b>KP</b>	Demokratische Volksrepublik Korea	<b>PL</b>	Polen		
<b>CM</b>	Kamerun	<b>KR</b>	Republik Korea	<b>PT</b>	Portugal		
<b>CN</b>	China	<b>KZ</b>	Kasachstan	<b>RO</b>	Rumänien		
<b>CU</b>	Kuba	<b>LC</b>	St. Lucia	<b>RU</b>	Russische Föderation		
<b>CZ</b>	Tschechische Republik	<b>LI</b>	Liechtenstein	<b>SD</b>	Sudan		
<b>DE</b>	Deutschland	<b>LK</b>	Sri Lanka	<b>SE</b>	Schweden		
<b>DK</b>	Dänemark	<b>LR</b>	Liberia	<b>SG</b>	Singapur		
<b>EE</b>	Estland						

## BENZAMIDINDERIVATE ALS KOAGULATIONSFAKTOR-XA-HEMMER

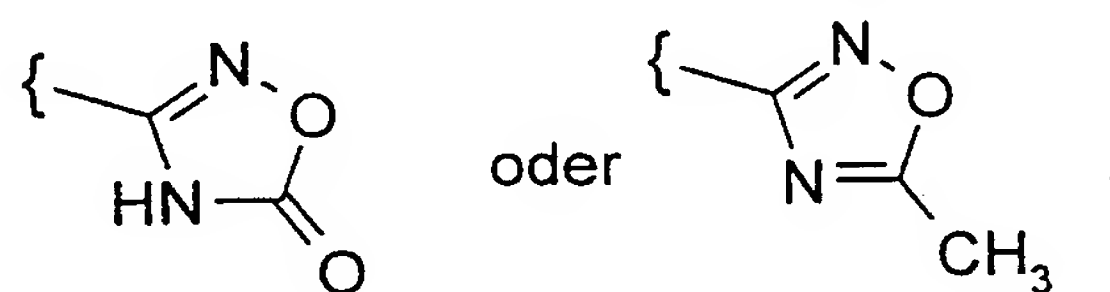
Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

15

$R^1$   $-C(=NH)-NH_2$ , das auch einfach durch  $-COA$ ,  
 $-CO-[C(R^5)_2]_m-Ar$ ,  $-COOA$ ,  $-OH$  oder durch eine konven-  
tionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,



25

$R^2$   $H$ ,  $A$ ,  $OR^5$ ,  $N(R^5)_2$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $Hal$ ,  $NR^5COA$ ,  $NHCOAr$ ,  
 $NHSO_2A$ ,  $NHSO_2Ar$ ,  $COOR^5$ ,  $CON(R^5)_2$ ,  $CONHAr$ ,  $COR^5$ ,  
 $COAr$ ,  $S(O)_nA$  oder  $S(O)_nAr$ ,

30

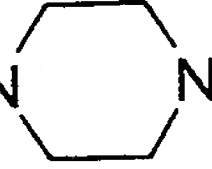
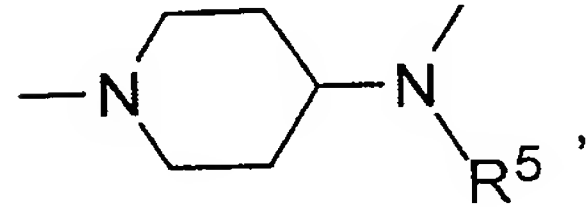
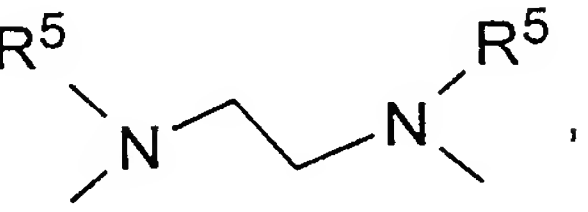
$R^3$   $R^5$  oder  $-[C(R^5)_2]_m-COOR^5$ ,

$R^3$  und  $X$  zusammen auch  $-CO-N-$  unter Ausbildung eines 5-Rings,  
wobei  $R^3 -C=O$  und  $X -N$  bedeutet,

$R^4$   $A$ , Cycloalkyl,  $-[C(R^5)_2]_mAr$ ,  $-[C(R^5)_2]_mHet$  oder  
 $-CR^5=CR^5-Ar$ ,

35

$R^5$   $H$ ,  $A$  oder Benzyl,

	X	O, NR <sup>5</sup> oder CH <sub>2</sub> ,
5	Y	O, NR <sup>5</sup> , N[C(R <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>m</sub> -Ar, N[C(R <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>m</sub> -Het, N[C(R <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>m</sub> -COOR <sup>5</sup> ,  ,
10		 ,  , N[C(R <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>m</sub> -CON(R <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> , N[C(R <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>m</sub> -CONR <sup>5</sup> Ar oder N[C(R <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>m</sub> -CONAr <sub>2</sub> ,
15	W	eine Bindung, -SO <sub>2</sub> -, -CO-, -COO- oder -CONR <sup>5</sup> -,
20	A	Alkyl mit 1-20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH <sub>2</sub> -Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CR <sup>5</sup> =CR <sup>5</sup> -Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
25	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R <sup>1</sup> , A, Ar', OR <sup>5</sup> , N(R <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> , CN, Hal, NHCOA, NHCOAr', NHSO <sub>2</sub> A, NHCO <sub>2</sub> Ar', COOR <sup>5</sup> , CON(R <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> , CONHAr', COR <sup>5</sup> , COAr', S(O) <sub>n</sub> A oder S(O) <sub>n</sub> Ar substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
30	Ar'	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R <sup>1</sup> , A, OR <sup>5</sup> , N(R <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> , CN, Hal, NHCOA, COOR <sup>5</sup> , CON(R <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> , COR <sup>5</sup> , oder S(O) <sub>n</sub> A substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
35	Het	ein- oder zweikerniges unsubstituiertes oder ein- oder mehr- fach durch Hal, A, Ar', OR <sup>5</sup> , COOR <sup>5</sup> , CN, N(R <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> , NHCOA, NHCOAr' und/oder Carbonylsauerstoff substituier-



tes gesättigtes oder ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem, welches eines, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält,

5

Hal	F, Cl, Br oder I,
m	0, 1, 2, 3 oder 4,
n	0, 1 oder 2 bedeutet,

10

sowie deren Salze.

Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen.

15

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

20

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie Faktor Xa inhibierende Eigenschaften und können daher zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens eingesetzt werden.

25

Aromatische Amidinderivate mit antithrombotischer Wirkung sind z.B. aus der EP 0 540 051 B1 bekannt. Cyclische Guanidine zur Behandlung thromboembolischer Erkrankungen sind z.B. in der WO 97/08165 beschrieben. Aromatische Heterocyclen mit Faktor Xa inhibitorischer Aktivität sind z.B. aus der WO 96/10022 bekannt.

30

35

Der antithrombotische und antikoagulierende Effekt der erfindungsgemäßen Verbindungen wird auf die inhibierende Wirkung gegenüber der aktivierten Gerinnungsprotease, bekannt unter dem Namen Faktor Xa, oder auf die Hemmung anderer aktivierter Serinproteasen wie Faktor VIIa, Faktor IXa oder Thrombin zurückgeführt.

Faktor Xa ist eine der Proteasen, die in den komplexen Vorgang der Blutgerinnung involviert ist. Faktor Xa katalysiert die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin. Thrombin spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere, die nach Quervernetzung elementar zur Thrombusbildung beitragen. Eine Aktivierung von Thrombin kann zum Auftreten von thromboembolischen Erkrankungen führen. Eine Hemmung von Thrombin kann jedoch die in die Thrombusbildung involvierte Fibrinbildung inhibieren.

Die Messung der Inhibierung von Thrombin kann z.B. nach der Methode von G. F. Cousins et al. in *Circulation* **1996**, *94*, 1705-1712 erfolgen.

Eine Inhibierung des Faktors Xa kann somit verhindern, daß Thrombin gebildet wird.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sowie ihre Salze greifen durch Inhibierung des Faktors Xa in den Blutgerinnungsprozeß ein und hemmen so die Entstehung von Thromben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können weiterhin Inhibitoren der Gerinnungsfaktoren Faktor VIIa, Faktor IXa und Thrombin der Blutgerinnungskaskade sein.

Die Inhibierung des Faktors Xa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Hauptmann et al. in *Thrombosis and Haemostasis* **63**, 220-223 (1990) beschrieben.

Die Messung der Inhibierung von Faktor Xa kann z.B. auch nach der Methode von T. Hara et al. in *Thromb. Haemostas.* **71**, 314-319 (1994) erfolgen.

Der Gerinnungsfaktor VIIa initiiert nach Bindung an Tissue Faktor den extrinsischen Teil der Gerinnungskaskade und trägt zur Aktivierung des Faktors X zu Faktor Xa bei. Eine Inhibierung von Faktor VIIa verhindert somit die Entstehung des Faktors Xa und damit eine nachfolgende Thrombinbildung.

Die Inhibierung des Faktors VIIa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein übliches Verfahren zur Messung der Inhibierung von Faktor VIIa wird z.B. von H. F. Ronning et al. in *Thrombosis Research* **1996**, **84**, 73-81 beschrieben.

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens.

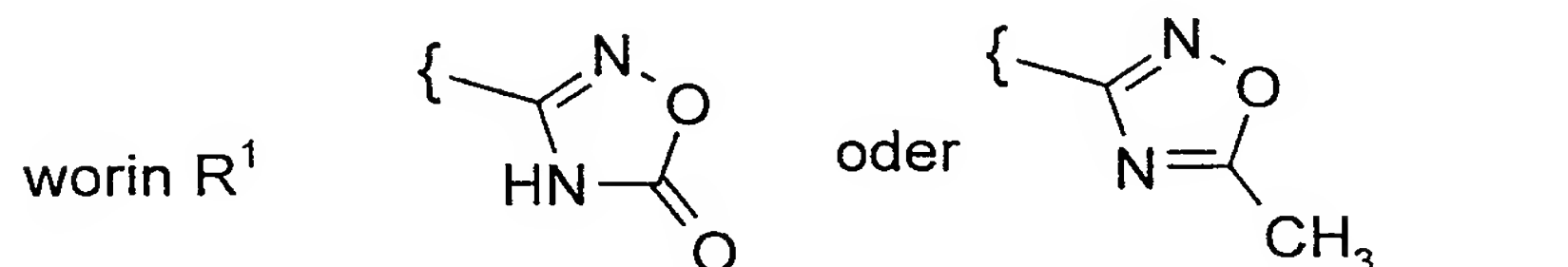
Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt, indem man
  - i) eine Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat durch Hydrogenolyse freisetzt,
  - ii) eine konventionelle Aminoschutzgruppe durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel durch Wasserstoff ersetzt oder eine durch eine konventionelle Schutzgruppe geschützte Aminogruppe in Freiheit setzt,

oder

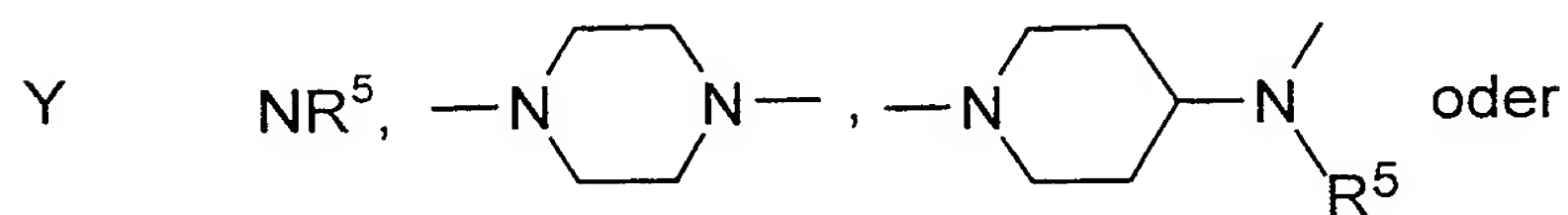
b) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,

5

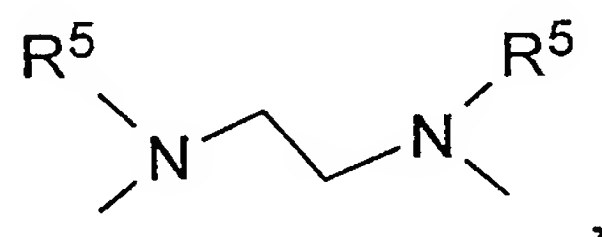


10

$R^3$  und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,



15



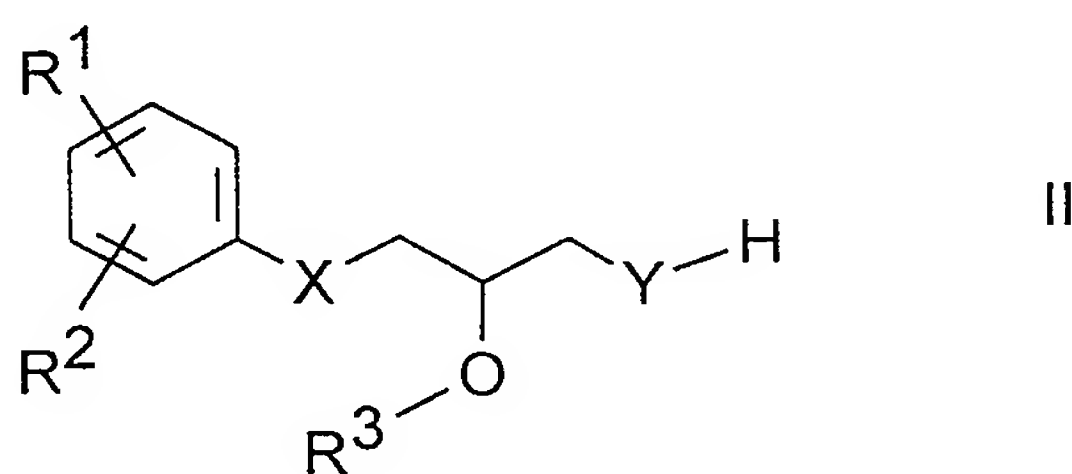
W -SO<sub>2</sub>- oder -CO- bedeuten,

20

und  $R^2$  und  $R^4$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

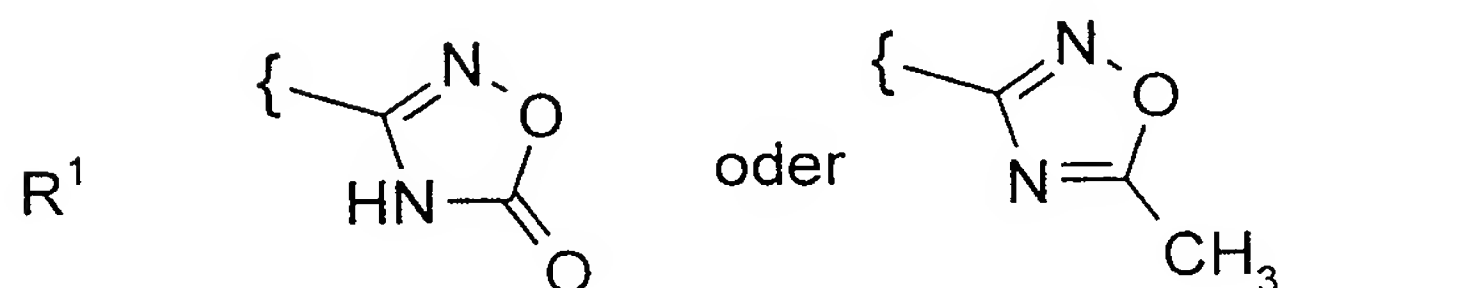
eine Verbindung der Formel II

25



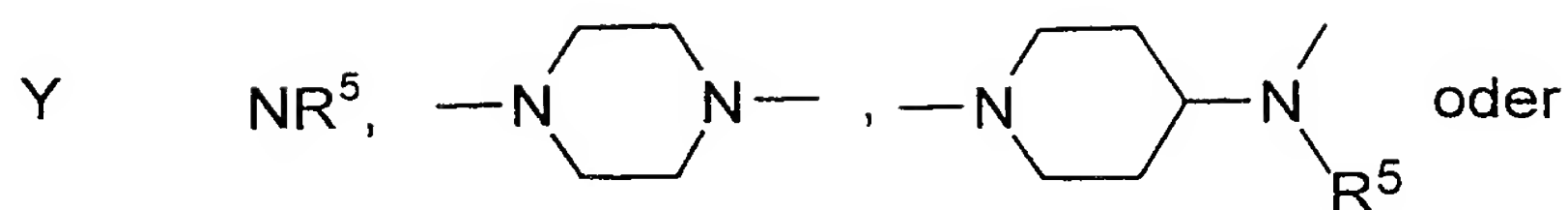
worin

30

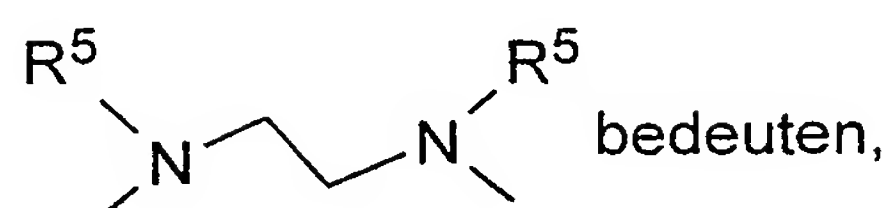


35

$R^3$  und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,



5



und  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^5$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel III

10



worin

W  $\text{—SO}_2\text{—}$  oder  $\text{—CO—}$  bedeutet,

15

$\text{R}^4$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

und L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell  
abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

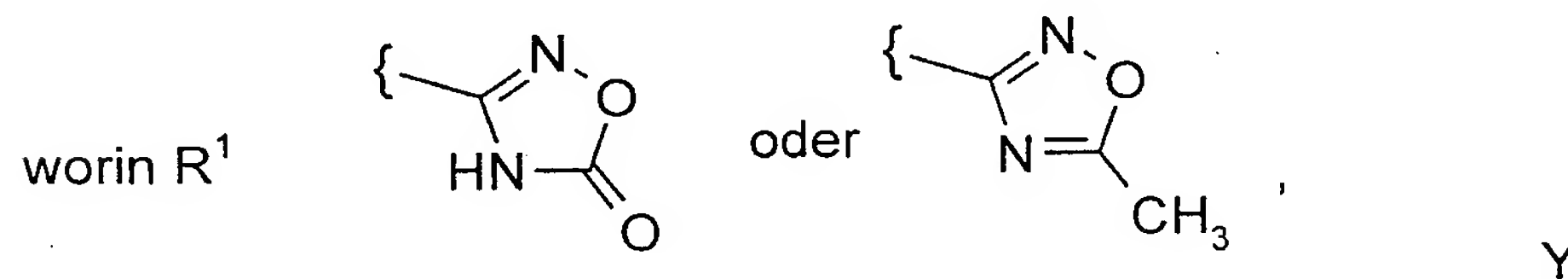
20

umsetzt,

oder

25

c) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,



30

$\text{R}^3$  und X zusammen  $\text{—CO—N—}$  unter Ausbildung eines 5-Rings,

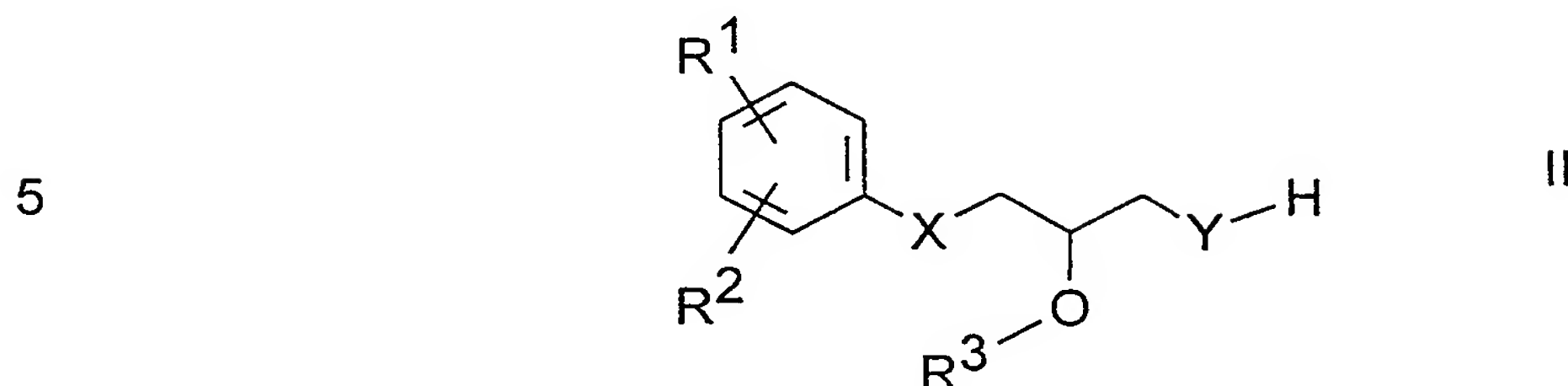
Y O,

W eine Bindung bedeuten,

35

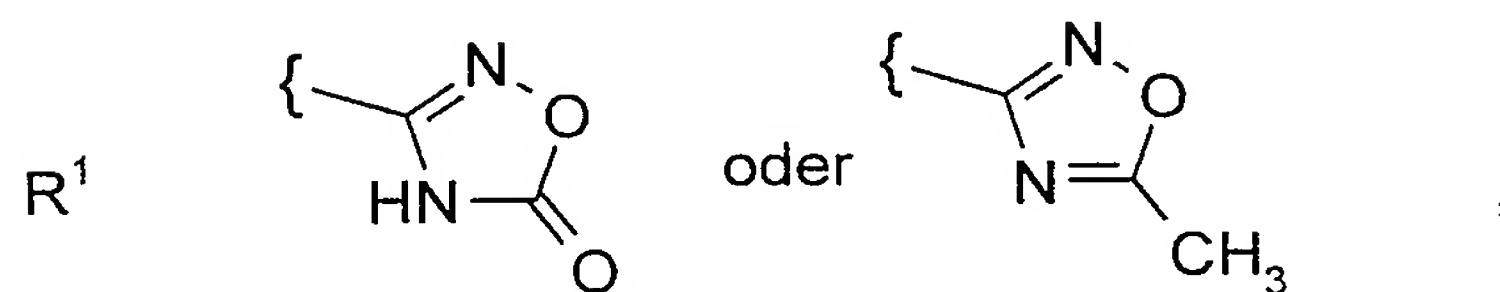
und  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^4$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

eine Verbindung der Formel II



worin

10

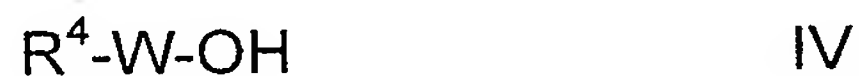


15

R<sup>3</sup> und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,  
Y      O bedeuten,  
und R<sup>2</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung      hat,

mit einer Verbindung der Formel IV

20



worin

W      eine Bindung bedeutet,

25

und R<sup>4</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

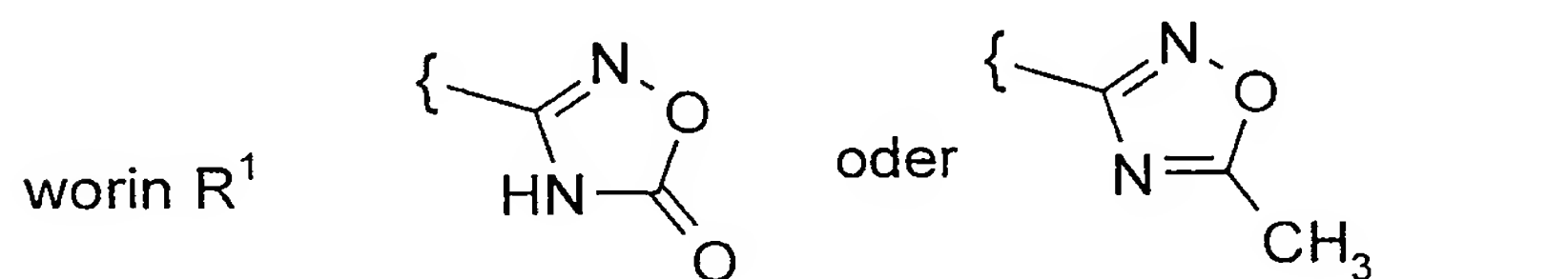
umsetzt,

30

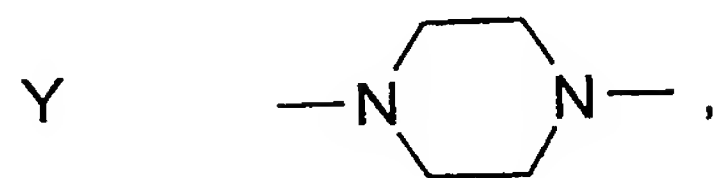
oder

d) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,

35



$R^3$  und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,



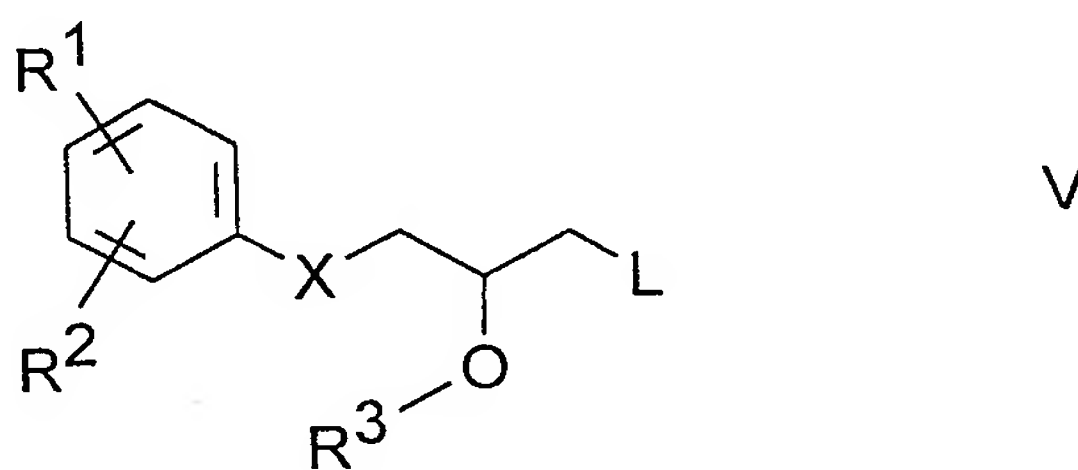
W eine Bindung,

$R^4$   $-[C(R^5)_2]_m$ Ar oder  $-[C(R^5)_2]_m$ Het,

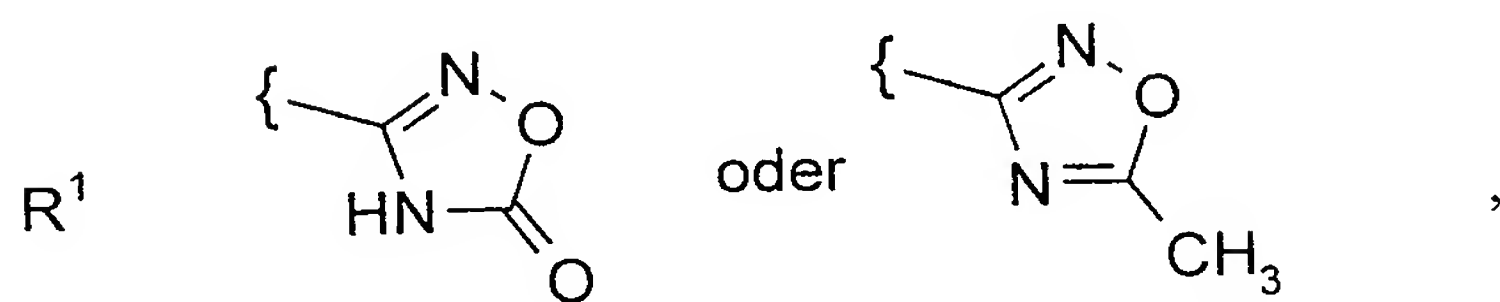
m 0 bedeuten,

und  $R^2$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

eine Verbindung der Formel V



worin



$R^3$  und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,

und L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell  
abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

und  $R^2$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

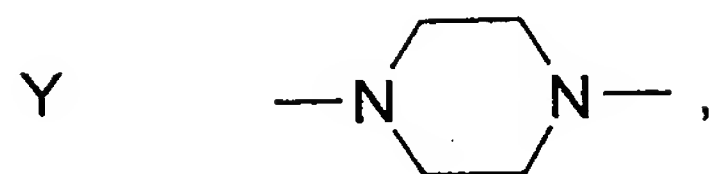
mit einer Verbindung der Formel VI



worin

W eine Bindung,

5



$R^4$   $-[C(R^5)_2]_m$ Ar oder  $-[C(R^5)_2]_m$ Het und

10

m 0 bedeuten,

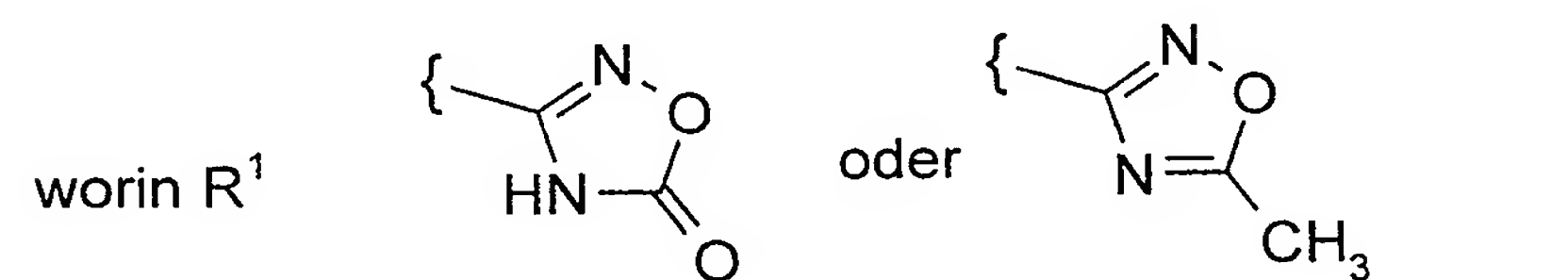
umsetzt,

oder

15

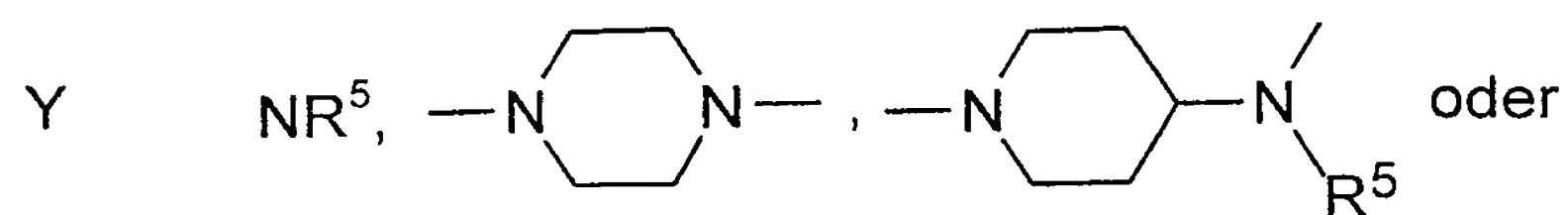
e) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,

20

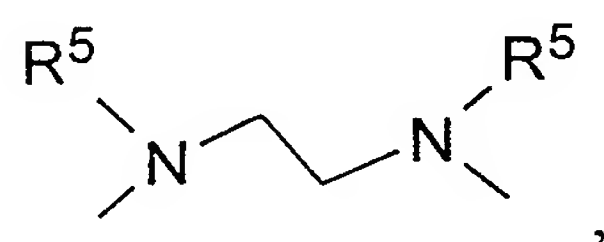


$R^3$  und X zusammen  $-CO-N-$  unter Ausbildung eines 5-Rings,

25



30



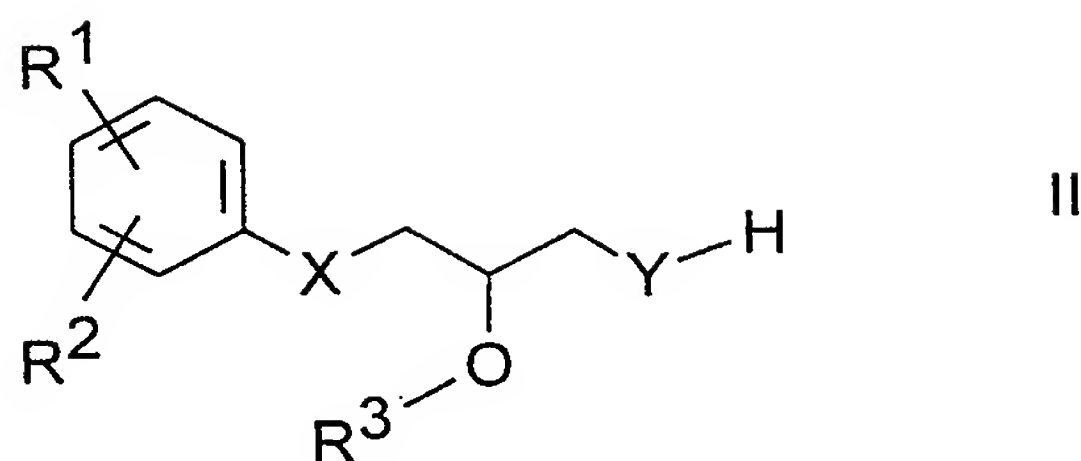
W  $-CONH-$  bedeuten,

und  $R^2$  und  $R^4$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

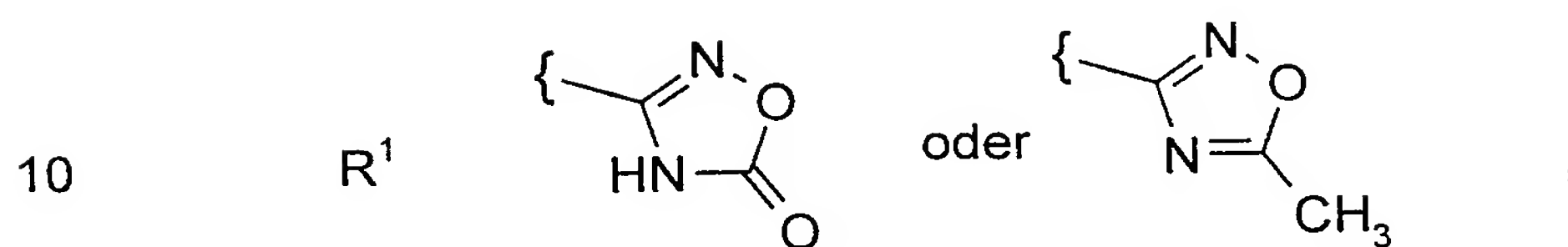
35

eine Verbindung der Formel II

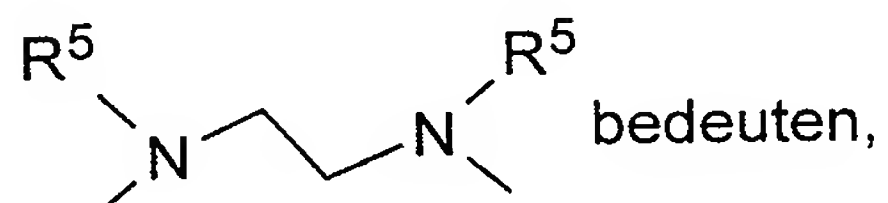
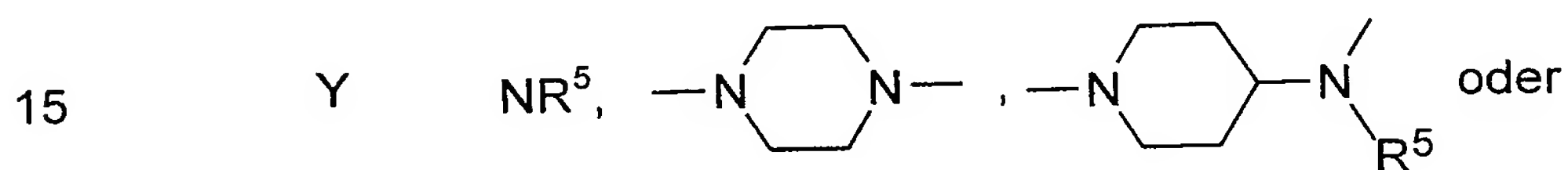




worin



R<sup>3</sup> und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,



20 und R<sup>2</sup> und R<sup>5</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der Formel VII



worin

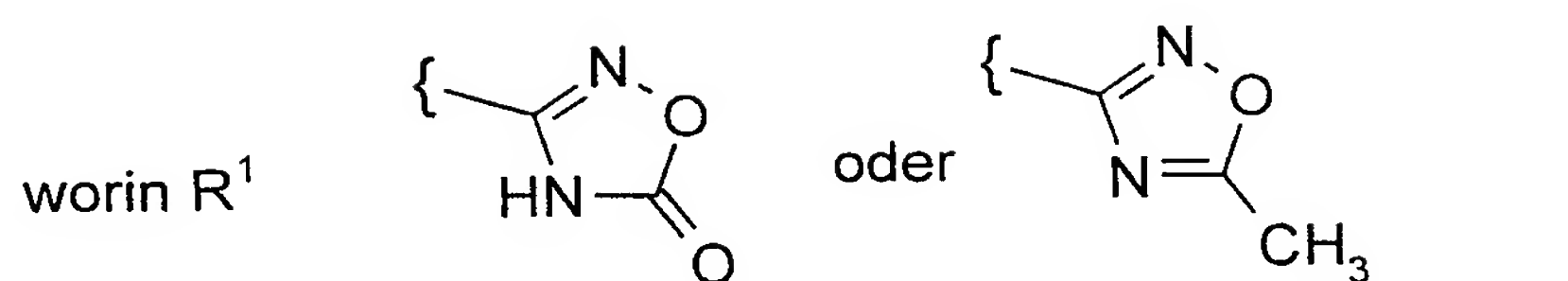
R<sup>4</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

umsetzt,

oder

f) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,

35



5

$R^3$  und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,

Y  $N[C(R^5)_2]_m-COOR^5$ ,

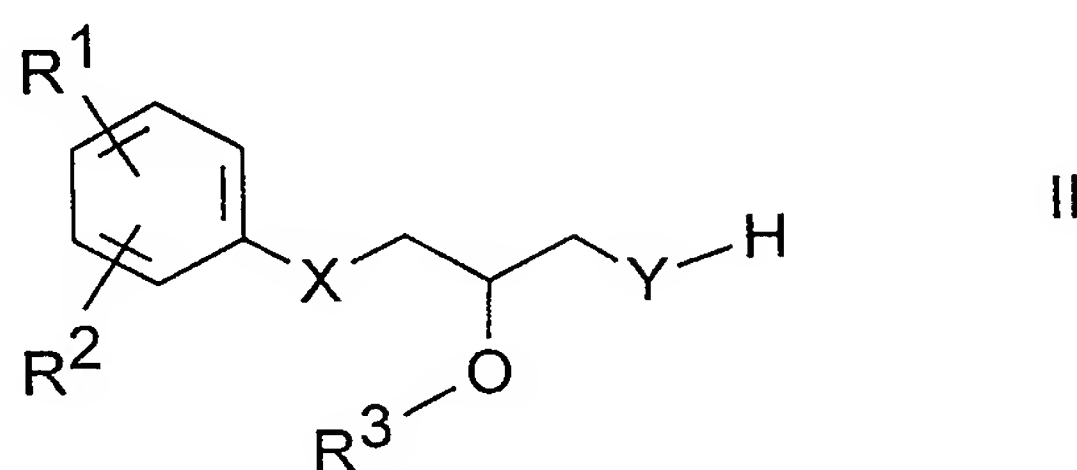
W  $SO_2$  bedeuten,

10

und  $R^2$  und  $R^4$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

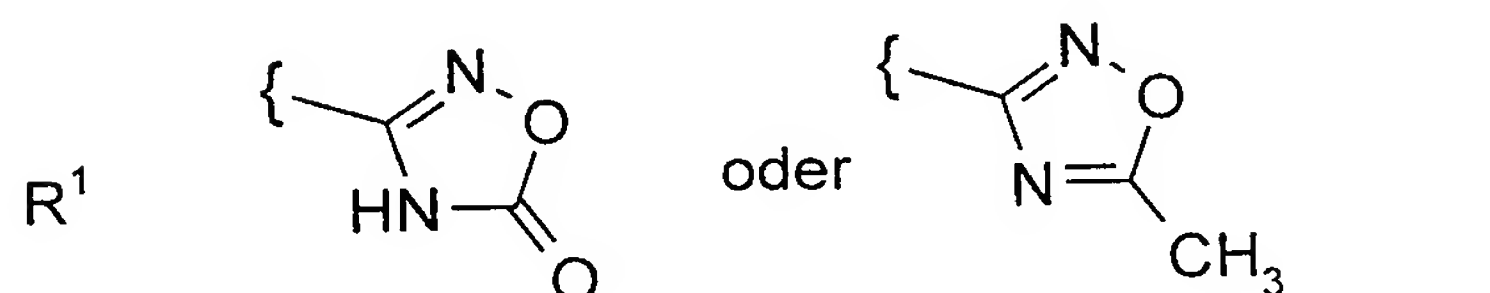
eine Verbindung der Formel II

15



20

worin



25

$R^3$  und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,  
bedeuten,

Y  $N[C(R^5)_2]_m-COOR^5$

und  $R^2$  und  $R^5$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

30

mit einer Verbindung der Formel VIII



VIII

worin

35

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

und R<sup>4</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

umsetzt,

oder

g) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,

worin

X NH und  
R<sup>3</sup> H bedeutet,

und R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, Y und W die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

sie aus ihren Oxazolidinonderivaten durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

oder

h) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,

worin R<sup>1</sup> -C(=NH)-NH<sub>2</sub> bedeutet,

eine Cyangruppe in eine Amidinogruppe umwandelt,

oder

i) in einer Verbindung der Formel I einen oder mehrere Rest(e) Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und/oder R<sup>4</sup> in einen oder mehrere Rest(e) R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und/oder R<sup>4</sup> umwandelt,

indem man beispielsweise

- i) eine Estergruppe zu einer Carboxygruppe hydrolysiert,
- ii) eine Nitrogruppe reduziert,
- iii) eine Aminogruppe acyliert,

und/oder

- k) eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, wie z.B.  $R^5$ , gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter L, W, X, Y,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , m und n die bei den Formeln I bis VIII angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

Solvate bedeutet Additionsverbindungen mit z.B. organischen inerten Lösungsmitteln, wie z.B. mit Alkoholen wie Methanol, Ethanol oder Propanol.

In den vorstehenden Formeln bedeutet A Alkyl, ist linear oder verzweigt, und hat 1 bis 20, vorzugsweise 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, Heptyl, Octyl, Nonyl oder Decyl.

A bedeutet weiterhin z.B. Trifluormethyl, Pentafluorethyl, Allyl oder Crotyl.

$OR^5$  bedeutet OH, OA oder Benzyloxy, wobei OA vorzugsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butyloxy oder Hexyloxy bedeutet.

Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cylopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl. Cycloalkyl bedeutet z.B. auch den Rest eines bicyclischen Terpens, wie z.B. 3-Menthyl, besonders bevorzugt ist der Campher-10-yl-Rest.

5

COR<sup>5</sup> ist Acyl und bedeutet vorzugsweise Formyl, Acetyl, Propionyl, ferner auch Butyryl, Pentanoyl oder Hexanoyl.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

10

R<sup>2</sup> bedeutet vorzugsweise H, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Nitro, Amino, Methylamino, Dimethylamino, Ethylamino, Diethylamino, Acetamido, Sulfonamido, Methylsulfonamido, Phenylsulfonamido, Methylthio, Ethylthio, Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Phenylsulfinyl, Phenylsulfonyl, Cyan, Carboxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, ferner auch Acyl oder Benzoyl. Insbesondere bedeutet R<sup>2</sup> H.

15

R<sup>3</sup> bedeutet vorzugsweise A, Benzyl, CH<sub>2</sub>COOH oder CH<sub>2</sub>COOA, insbesondere jedoch H.

20

R<sup>4</sup> bedeutet vorzugsweise z.B. A, Cycloalkyl, Ar, CH<sub>2</sub>Ar, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ar, CH<sub>2</sub>Het, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Het oder CH=CH-Ar.

R<sup>5</sup> bedeutet H, A oder Benzyl, insbesondere jedoch H.

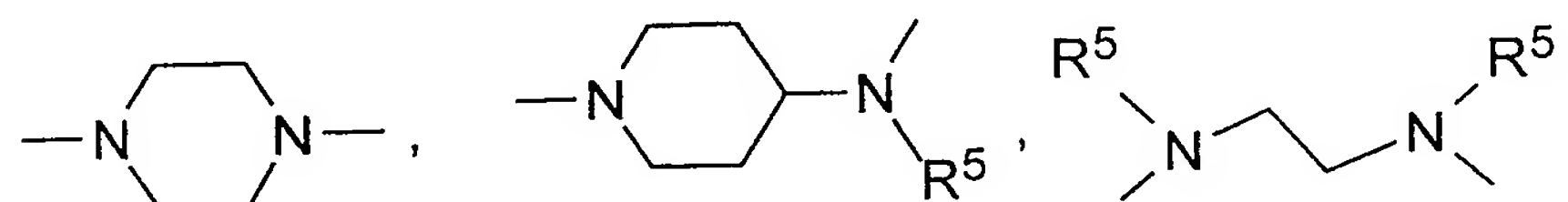
25

X bedeutet O, NH, NA oder N-Benzyl, ferner auch CH<sub>2</sub>.

R<sup>3</sup> und X bedeuten zusammen auch -CO-N-, wobei mit der -CH<sub>2</sub>-CH-O-Einheit ein Fünfring gebildet wird.

Y bedeutet vorzugsweise z.B. O, NH, N-Methyl, N-Ethyl, N-Ar, N-CH<sub>2</sub>-Ar, N-Het, N-CH<sub>2</sub>-Het, N-COOA, N-CH<sub>2</sub>-COOA, N-CH<sub>2</sub>-COOH, N-CH<sub>2</sub>-COOBenzyl,

30



35

NCH<sub>2</sub>-CONH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>-CONHA, NCH<sub>2</sub>-CONA<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>-CONR<sup>5</sup>Ar oder

$\text{NCH}_2\text{-CONAr}_2$ .

W bedeutet vorzugsweise z.B. eine Bindung,  $-\text{SO}_2-$  oder  $-\text{CO}-$ , ferner auch  $-\text{COO}-$  oder  $-\text{CONH}-$ .

5 Ar bedeutet vorzugsweise unsubstituiertes Phenyl oder Naphthyl, weiterhin vorzugsweise z.B. durch A, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Benzyloxy, Phenethyloxy, Methylthio, Ethylthio, Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Phenylsulfinyl, Phenylsulfonyl, Nitro, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Formamido, Acetamido, Propionylamino, Butyrylamino, Methylsulfonamido, Ethylsulfonamido, Propylsulfonamido, Butylsulfonamido, Phenylsulfonamido, (4-Methylphenyl)-sulfonamido, Carboxymethoxy, Carboxyethoxy, Methoxycarbonylmethoxy, Methoxycarbonylethoxy, Hydroxymethoxy, Hydroxyethoxy, Methoxyethoxy, Carboxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Cyan, Phenylaminocarbonyl, Acyl oder Benzoyl mono-, di- oder trisubstituiertes Phenyl oder Naphthyl, ferner auch Biphenyl.

20 Ar bedeutet daher bevorzugt z.B. o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Carboxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Diethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Acetylphenyl, o-, m- oder p-Formylphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-Methylsulfonylphenyl, o-, m- oder p-(Phenylsulfonamido)-phenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonamido)-phenyl, o-, m- oder p-Methylthiophenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 3-Amino-4-chlor-, 2-Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder 2-Amino-6-chlorphenyl, 2-Nitro-4-N,N-dimethylamino- oder 3-Nitro-4-N,N-dimethylaminophenyl, 2,3-Diaminophenyl,

5 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Trimethoxyphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, p-Iodphenyl, 3,6-Dichlor-4-amino-phenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 3-Amino-6-methylphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl oder 2,5-Dimethyl-4-chlorphenyl.

10 Ar bedeutet ganz besonders bevorzugt unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Amino,  $OR^5$ , Hal, CN, Alkyl mit 1-10 C-Atomen,  $CF_3$ ,  $CH_3SO_2$ ,  $OCF_3$ , Acetamido,  $-C(=NH)-NH_2$ , Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl substituiertes Phenyl, weiterhin einfach durch Hal, Dimethylamino oder Alkoxy mit 1-6 C-Atomen substituiertes Naphthyl sowie unsubstituier-tes Biphenyl.

15 Ar' bedeutet insbesondere z.B. Phenyl oder Naphthyl, ferner bevorzugt z.B. o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Amino-phenyl, o-, m- oder p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Acetamido-phenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Carboxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Diethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Acetylphenyl, o-, m- oder p-Formylphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p- Chlorphenyl oder o-, m- oder p-Methylsulfonylphenyl.

30 Het bedeutet vorzugsweise z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-,



5 4-, 5-, 6- oder 7- Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 5- oder 6-Chinoxalyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

10 Het kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8- 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylenedioxyphenyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylenedioxy)phenyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylenedioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydrobenzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.

20

25

30 Het ist unsubstituiert oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, Ar', COOR<sup>5</sup>, CN, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, Ar-CONH-CH<sub>2</sub> substituiert.

"Mehrfach" bedeutet zwei-, drei-, vier- oder fünffach.

Het bedeutet ganz besonders bevorzugt unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, Phenyl, OR<sup>5</sup>, COOR<sup>5</sup>, CN, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NHCOA, NHCOPhenyl und/oder Carbonylsauerstoff substituiertes Thiazol-2-, 4- oder -5-yl, Thiophen-2- oder -5-yl, Chroman-6-yl, Pyridin-2-, 3- oder -4-yl,

35



Pyrimidin-2- oder -5-yl, Benzothiophen-2-yl, 1,3-Benzodioxol-4- oder 5-yl, 1,4-Benzodioxan-5- oder -6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl.

5 Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

10 Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ii ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

15

in Ia  $R^2$  H  
bedeutet;

in Ib  $R^3$   $R^5$  oder  $-(CH_2)_m-COOR^5$   
bedeutet;

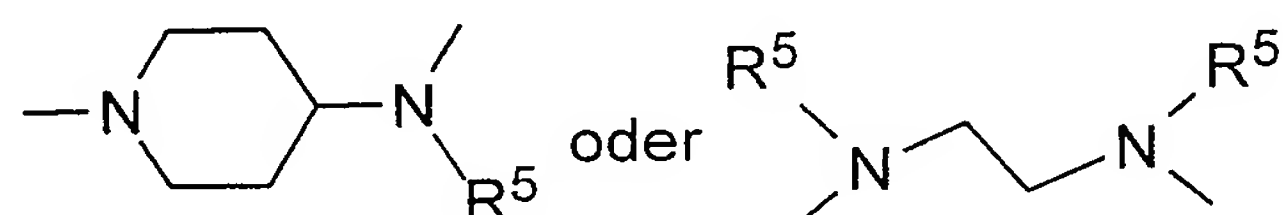
20

in Ic  $R^4$  A, Cycloalkyl,  $-(CH_2)_nAr$ ,  $-(CH_2)_mHet$  oder  $-CH=CH-Ar$   
bedeutet;

25

in Id Y O,  $NR^5$ ,  $N(CH_2)_m-Ar$ ,  $N(CH_2)_m-Het$ ,  
 $N(CH_2)_m-COOR^5$ ,  $-N \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} N-$ ,

30

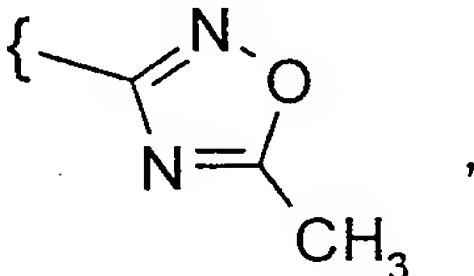


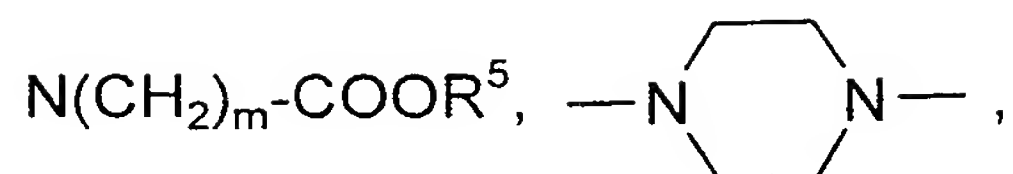
bedeutet;

in Ie A Alkyl mit 1-20 C-Atomen, worin eine oder zwei  $CH_2$ -Gruppen durch  $-CH=CH-$ Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

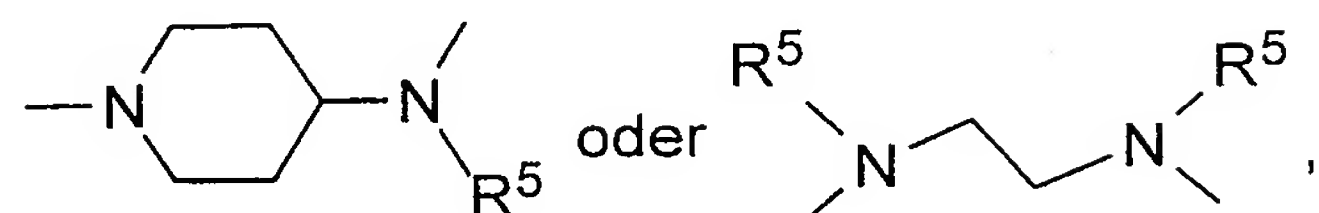
35

bedeutet;

5	in lf	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch $R^1$ , A, Phenyl, $OR^5$ , $N(R^5)_2$ , $NO_2$ , CN, Hal, $NHCOA$ , $NHCOPhenyl$ , $NHSO_2A$ , $NHSO_2Phenyl$ , $COOR^5$ , $CON(R^5)_2$ , $CONHPhenyl$ , $COR^5$ , $COPhenyl$ , $S(O)_nA$ oder $S(O)_nAr$ substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
		bedeutet;	
	in lg	Ar'	Phenyl,
		bedeutet;	
10	in lh	Het	unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, Phenyl, $OR^5$ , $COOR^5$ , CN, $N(R^5)_2$ , $NO_2$ , $NHCOA$ , $NHCOPhenyl$ und/oder Carbonylsauerstoff substituier-tes Thiazol-2-,4- oder -5-yl, Thiophen-2-oder -5-yl, Chroman-6-yl, Pyridin-2-,3- oder -4-yl, Pyrimidin-2-oder -5-yl, Benzothiophen-2-yl, 1,3-Benzodioxol-4-oder 5-yl, 1,4-Benzodioxan-5- oder -6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl.
15			
20	in li	bedeutet; $R^1$	$-C(=NH)-NH_2$ , das auch einfach durch $-COA$ , $-CO-(CH_2)_m-Ar$ , $-COOA$ , OH substituiert sein kann,
25		oder	
30		$R^2$ $R^3$ $R^3$ und X $R^4$	H, $R^5$ oder $-(CH_2)_m-COOR^5$ , zusammen auch $-CO-N-$ unter Ausbildung eines 5-Rings, A, Cycloalkyl, $-(CH_2)_mAr$ , $-(CH_2)_mHet$ oder $-CH=CH-Ar$ ,
35		$R^5$ X Y	H, A oder Benzyl, O, $NR^5$ oder $CH_2$ , O, $NR^5$ , $N(CH_2)_m-Ar$ , $N(CH_2)_m-Het$ ,



5



10

W  
A

$\text{NCH}_2\text{-CONH}_2$ ,  $\text{NCH}_2\text{-CONHA}$ ,  $\text{NCH}_2\text{-CONA}_2$ ,  
 $\text{NCH}_2\text{-CONR}^5\text{Ar}$  oder  $\text{NCH}_2\text{-CONAr}_2$ ,

eine Bindung,  $\text{-SO}_2\text{-}$ ,  $\text{-CO-}$ ,  $\text{-COO-}$  oder  $\text{-CONH-}$ ,  
 Alkyl mit 1-20 C-Atomen, worin eine oder zwei  $\text{CH}_2$ -  
 Gruppen durch  $\text{-CH=CH-}$  Gruppen und/oder 1-7 H-  
 Atome durch F ersetzt sein können,

15

Ar

unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch  
 $\text{NH}_2$ ,  $\text{OR}^5$ , Hal, CN, Alkyl mit 1-10 C-Atomen,  $\text{CF}_3$ ,  
 $\text{CH}_3\text{SO}_2$ ,  $\text{OCF}_3$ , Acetamido,  $\text{-C(=NH)-NH}_2$ , Methoxy-  
 carbonyl oder Ethoxycarbonyl substituiertes Phenyl,  
 weiterhin einfach durch Hal, Dimethylamino oder  
 Methoxy substituiertes Naphthyl sowie unsubstituier-  
 tes Biphenyl.

20

Het

25

unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal,  
 A, Phenyl,  $\text{OR}^5$ ,  $\text{COOR}^5$ , CN,  $\text{N(R}^5)_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NHCOA}$ ,  
 $\text{NHCOPhenyl}$  und/oder Carbonylsauerstoff substitu-  
 iertes Thiazol-2-,4- oder -5-yl, Thiophen-2-oder -5-yl,  
 Chroman-6-yl, Pyridin-2-,3- oder -4-yl, Pyrimidin-2-  
 oder -5-yl, Benzothiophen-2-yl, 1,3-Benzodioxol-4-  
 oder 5-yl, 1,4-Benzodioxan-5- oder -6-yl, 2,1,3-  
 Benzothiadiazol-4- oder -5-yl.

30

bedeutet.

35

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Her-  
 stellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt,  
 wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl,  
 Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) be-

schrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

5

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

10

Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt.

15

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOR" tragen, worin R" eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

20

25

Bevorzugte Ausgangsstoffe sind auch die Oxadiazolderivate, die in die entsprechenden Amidinoverbindungen überführt werden können.

30

Die Einführung der Oxadiazolgruppe gelingt z.B. durch Umsetzung der Cyanverbindungen mit Hydroxylamin und Reaktion mit Phosgen, Dialkylcarbonat, Chlorameisensäureester, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Acetanhydrid.

35

Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden

sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

5 Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyll; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC (tert.-Butyloxycarbonyl), 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxy"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

10  
15  
20  
25

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxy-

30  
35

schutzgruppen sind u.a. Benzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl, tert.-Butyl und Acetyl, wobei Benzyl und tert.-Butyl besonders bevorzugt sind.

5 Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzli-

10 chen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser.

15 Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vor-

20 zugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von

25 Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ, Benzyl oder die Freisetzung der Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat)) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B.

30 eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200

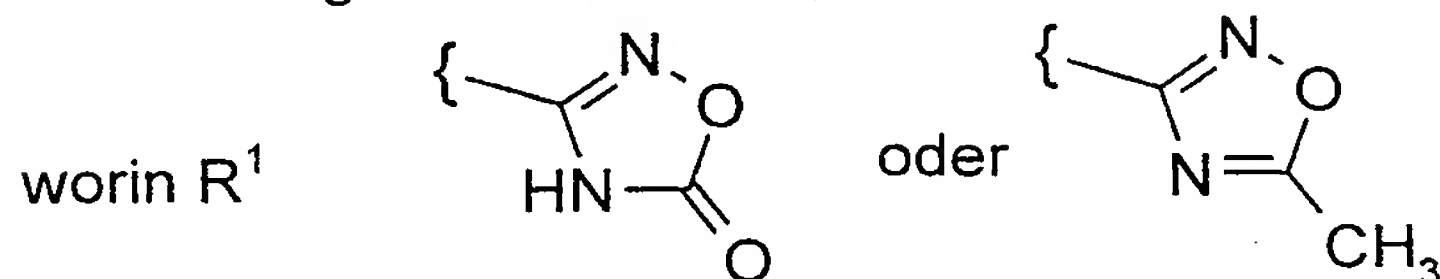
35 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol



oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.

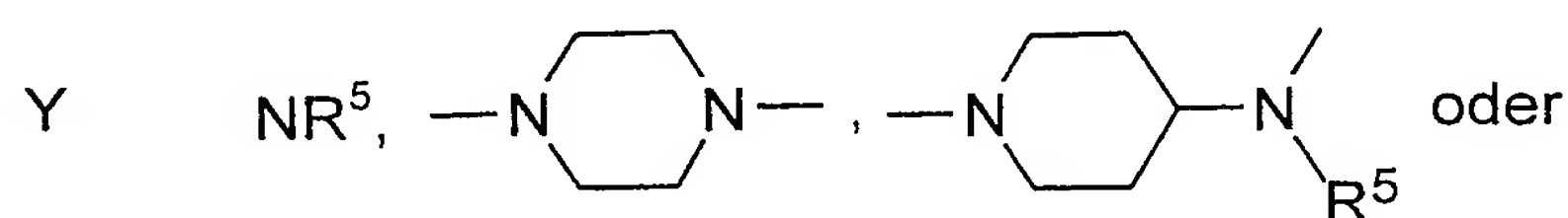
Verbindungen der Formel I,

5

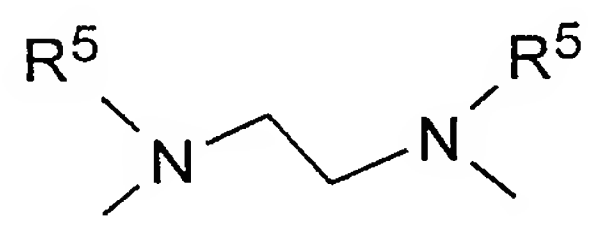


R<sup>3</sup> und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,

10



15



W -SO<sub>2</sub>- oder -CO- bedeuten,

20

und R<sup>2</sup> und R<sup>4</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

25

In den Verbindungen der Formel III bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

30

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums. Auch der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Aminkomponente der Formel II bzw. des Alkylierungsderivates der Formel III kann günstig sein. Die Reak-

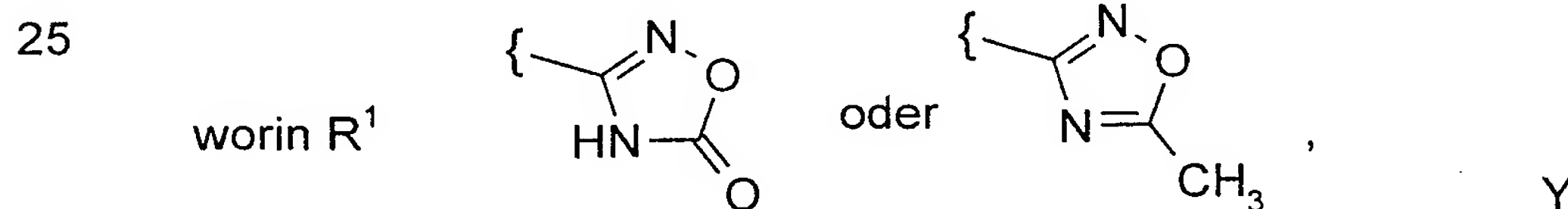
35

tionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 20° und 130°.

- 5 Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether,
- 10 Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmono-methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid
- 15 (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

- 20 Die Ausgangsverbindungen der Formel II und III sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Verbindungen der Formel I,



R<sup>3</sup> und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,

30 Y O,

W eine Bindung bedeuten,

und R<sup>2</sup> und R<sup>4</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der

Formel II, worin Y O bedeutet, mit Verbindungen der Formel IV in einer

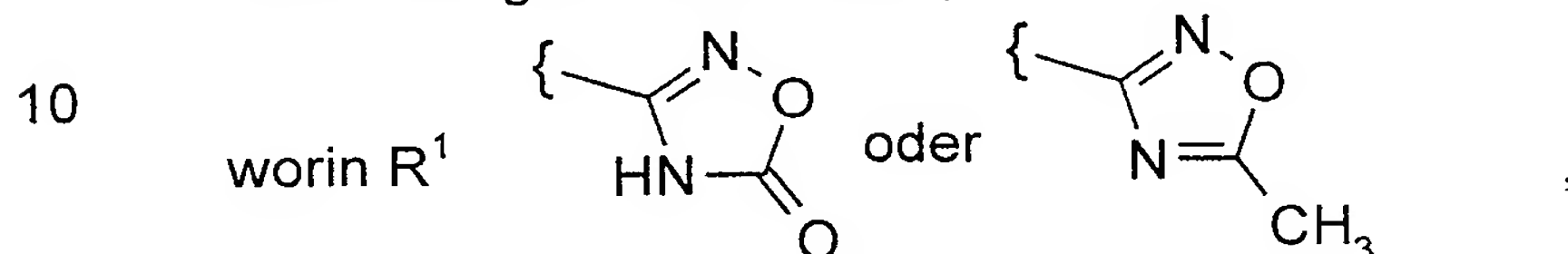
35



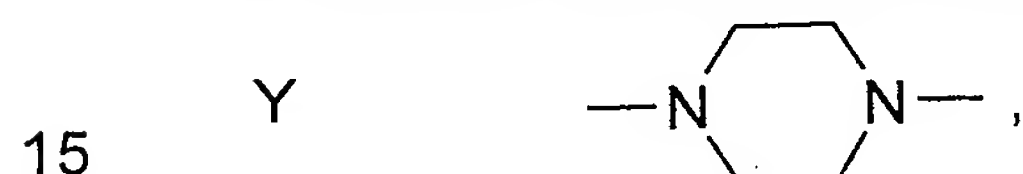
Mitsunobu-Reaktion in Gegenwart von z.B. Triphenylphosphin und Diethylazodicarboxylat in einem inerten Lösungsmittel, umgesetzt.

5 Die Ausgangsverbindungen der Formel II, worin Y O bedeutet, und IV sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Verbindungen der Formel I,



R<sup>3</sup> und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings.



W eine Bindung,

R<sup>4</sup> -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>m</sub>Ar oder -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>m</sub>Het,

n 0 bedeuten,

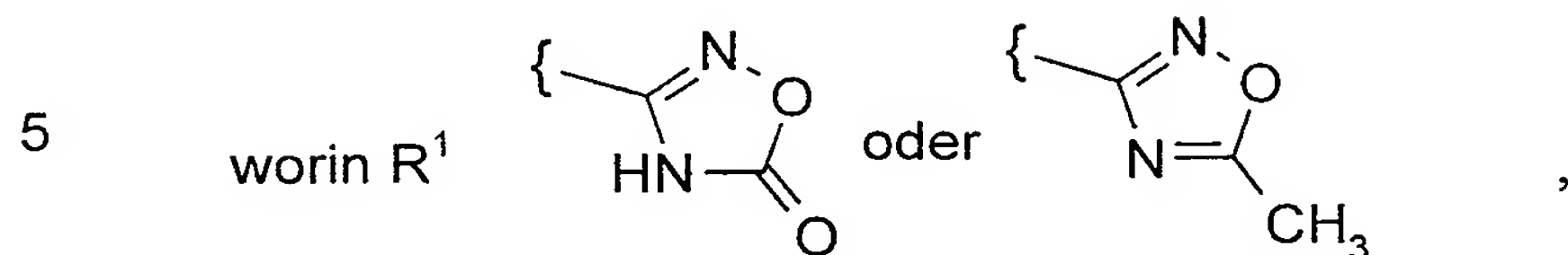
20 und R<sup>2</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel V mit Verbindungen der Formel VI umsetzt.

25 In den Verbindungen der Formel V bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

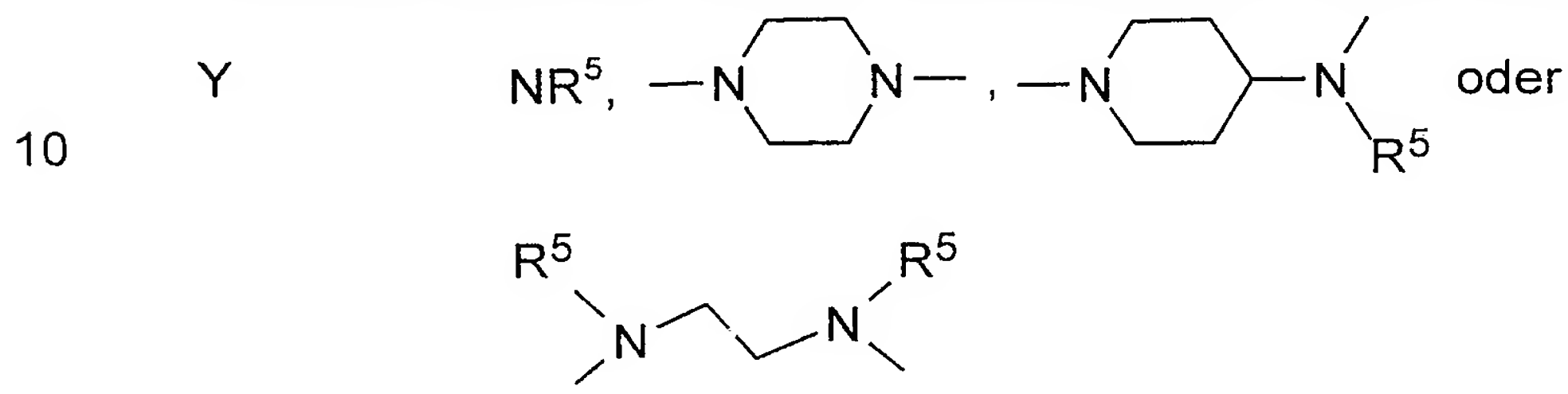
30 Die Umsetzung der Verbindungen der Formel V mit Verbindungen der Formel VI erfolgt vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel und bei Temperaturen wie oben angegeben.

35 Die Ausgangsverbindungen der Formeln V und VI sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

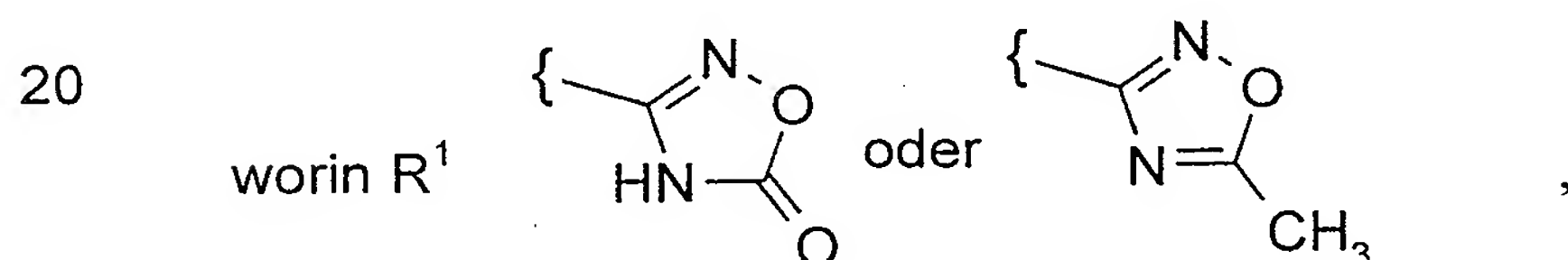
Verbindungen der Formel I,



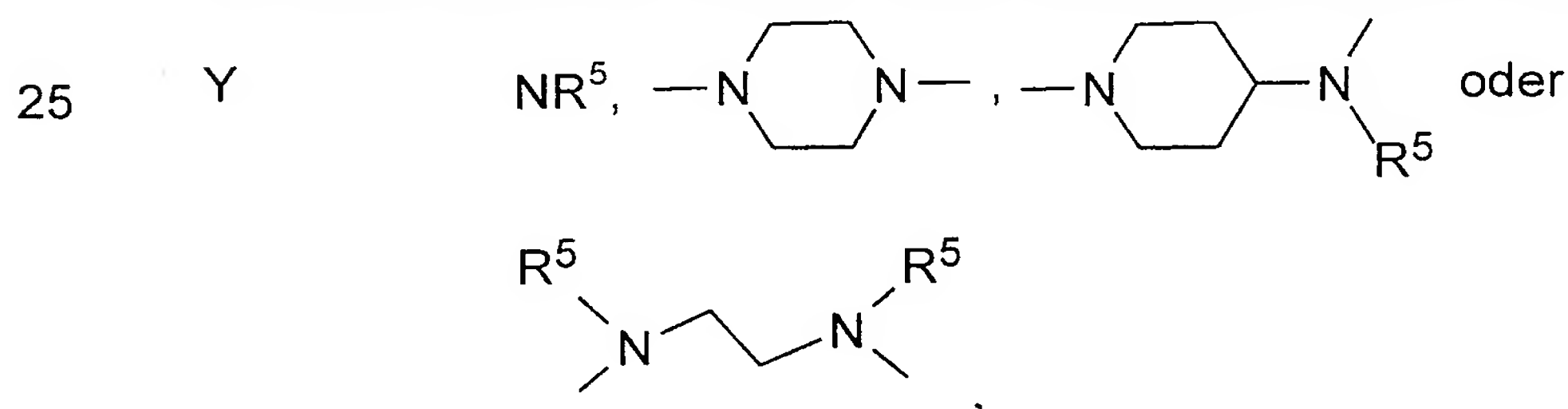
R<sup>3</sup> und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,



15 W -CONH- bedeuten,  
und R<sup>2</sup> und R<sup>4</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,  
können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der  
Formel II



R<sup>3</sup> und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,



30 W -CONH- bedeuten,  
und R<sup>2</sup> und R<sup>5</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,  
mit Verbindungen der Formel VII umsetzt.

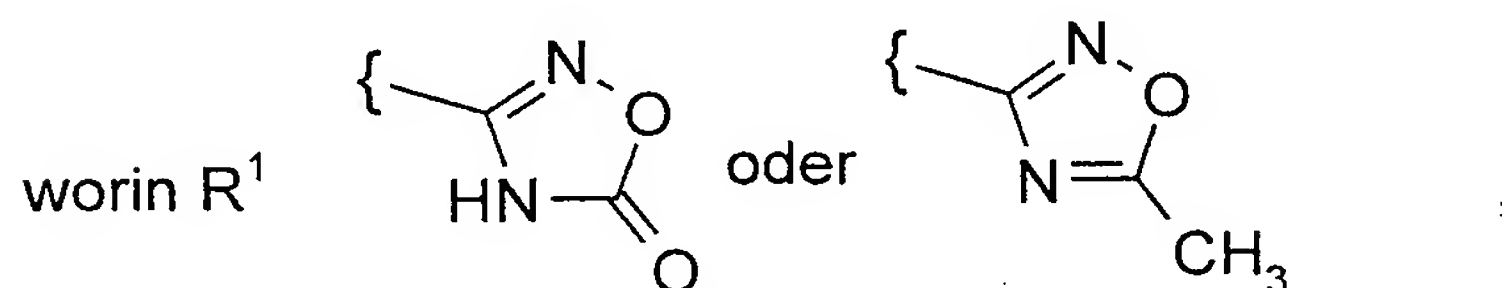
35 Die Umsetzung dieser Verbindungen der Formel II, worin W -CONH- be-  
deutet, mit Verbindungen der Formel VII erfolgt vorzugsweise in einem  
inerten Lösungsmittel und bei Temperaturen wie oben angegeben.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II, worin W -CONH- bedeutet, und der Formel VII sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

5

Verbindungen der Formel I,

10



R<sup>3</sup> und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,

Y N[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>m</sub>-COOR<sup>5</sup>,

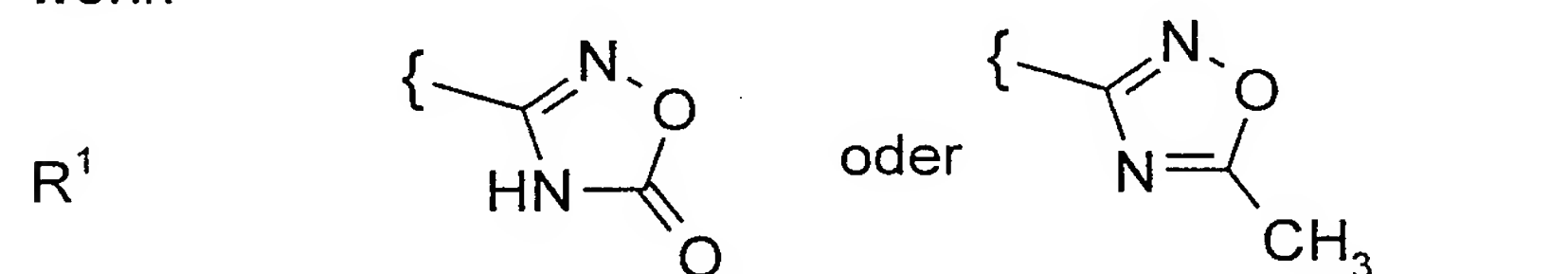
W SO<sub>2</sub> bedeuten,

15

und R<sup>2</sup> und R<sup>4</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II,

worin

20



R<sup>3</sup> und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,

25

Y N[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>m</sub>-COOR<sup>5</sup>

und R<sup>2</sup> und R<sup>5</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der Formel VIII umsetzt.

30

In den Verbindungen der Formel VIII bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

35

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel II, worin Y

$N[C(R^5)_2]_m-COOR^5$  bedeutet, mit Verbindungen der Formel VIII erfolgt vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel und bei Temperaturen wie oben angegeben.

- 5 Verbindungen der Formel I, worin  
X NH und  
R<sup>3</sup> H bedeutet,  
und R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, Y und W die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
- 10 können aus ihren Oxazolidinonderivaten durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit gesetzt werden. Dies geschieht unter Bedingungen wie unter "Schutzgruppenabspaltung" beschrieben.
- 15 Verbindungen der Formel I, worin R<sup>1</sup> -C(=NH)-NH<sub>2</sub> bedeutet, können ferner aus der entsprechenden Cyanverbindung erhalten werden.  
Die Umwandlung einer Cyangruppe in eine Amidinogruppe erfolgt durch Umsetzung mit z.B. Hydroxylamin und anschließender Reduktion des N-Hydroxyamidins mit Wasserstoff in Anwesenheit eines Katalysators wie
- 20 z.B. Pd/C.  
Zur Herstellung eines Amidins der Formel I (R<sup>1</sup> = -C(=NH)-NH<sub>2</sub>) kann man an ein Nitril der Formel I (R<sup>1</sup> = CN) auch Ammoniak anlagern. Die Anlage-  
rung erfolgt bevorzugt mehrstufig, indem man in an sich bekannter Weise  
a) das Nitril mit H<sub>2</sub>S in ein Thioamid umwandelt, das mit einem Alkylie-  
25 rungsmittel, z.B. CH<sub>3</sub>I, in den entsprechenden S-Alkyl-imidothioester über-  
geführt wird, welcher seinerseits mit NH<sub>3</sub> zum Amidin reagiert, b) das Nitril  
mit einem Alkohol, z.B. Ethanol in Gegenwart von HCl in den entspre-  
chenden Imidoester umwandelt und diesen mit Ammoniak behandelt, oder  
c) das Nitril mit Lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid umsetzt und das Produkt  
30 anschließend hydrolysiert.

Es ist ferner möglich, eine Verbindung der Formel I in eine andere Ver-  
bindung der Formel I umzuwandeln, indem man einen oder mehrere  
Rest(e) Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und/oder R<sup>4</sup> in einen oder mehrere Rest(e) Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>,  
35 R<sup>3</sup> und/oder R<sup>4</sup> umwandelt, z.B. indem man eine Aminogruppe acyliert  
oder Nitrogruppen (beispielsweise durch Hydrierung an Raney-Nickel oder

Pd-Kohle in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol) zu Aminogruppen reduziert.

5 Ester können z.B. mit Essigsäure oder mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

10 Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und /oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30°.

15 Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B.

20 Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische

25 ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure,

30 Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

35

Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden.

5 Auch physiologisch unbedenkliche organische Basen, wie z.B. Ethanolamin können verwendet werden.

10 Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.

15 Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der Synthese eingesetzt werden.

20 Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktiven Säuren, wie die R- und S-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch  
25 aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte  
30 Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wäßrige oder alkoholische Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/ Acetonitril z.B. im Verhältnis 82:15:3.

35 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chem-



ischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

5

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

10

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzyl-

15

alkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

20

25

30

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens verwendet werden.

35

5 Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

15 Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel: Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

20 Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation)  $M^+$

FAB (Fast Atom Bombardment)  $(M+H)^+$

#### Beispiel 1

25 Eine Lösung von 100 mg 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-piperazin-1-ylmethyl-oxazolidin-2-on ("A") [erhältlich durch Umsetzung von Methansulfonsäure-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethylester mit 1-tert.-Butoxycarbonylpiperazin und Natriumhydrogencarbonat in Acetonitril; Abspaltung der BOC-Gruppe mit  
30 HCl/Dioxan und anschließende Behandlung mit Natriumhydroxidlösung] und 110 mg 2,4,6-Trichlorbenzolsulfonylchlorid in 10 ml Dichlormethan wird mit 400 mg 4-Dimethylaminopyridin auf Polystyrol versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man filtriert, entfernt das Lösungsmittel und erhält 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2,4,6-trichlorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on, FAB 586/588.



Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

mit 4-Biphenylylsulfonylchlorid

5        3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-biphenylyl-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 2-Phenylvinylsulfonylchlorid

10       3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-phenylvinyl-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 2-Nitrophenylsulfonylchlorid

15       3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-nitrophenyl-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 2,5-Dimethoxyphenylsulfonylchlorid

20       3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2,5-dimethoxy-phenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 2-Naphthylsulfonylchlorid

25       3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-naphthyl-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 2-Chlor-4-fluorphenylsulfonylchlorid

30       3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-chlor-4-fluor-phenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit (2-Acetamido-4-methyl-thiazol-5-yl)-sulfonylchlorid

35       3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-((2-acetamido-4-methyl-thiazol-5-yl)-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 2-Cyanphenylsulfonylchlorid

40       3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-cyanphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 5-Nitro-2-methylphenylsulfonylchlorid

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(5-nitro-2-methyl-phenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit Benzylsulfonylchlorid

5        3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-(4-benzylsulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-2-on;

mit Decylsulfonylchlorid

10       3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-(4-decylsulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 2-Trifluormethylphenylsulfonylchlorid

15       3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-trifluormethyl-phenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 3-Chlor-4-fluorphenylsulfonylchlorid

20       3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3-chlor-4-fluor-phenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

20       mit 4-Chlor-2,5-dimethylphenylsulfonylchlorid

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-chlor-2,5-dimethylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 2-Fluorphenylsulfonylchlorid

25       3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-fluorphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 3,4-Dibromphenylsulfonylchlorid

30       3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3,4-dibromphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 3-Chlorphenylsulfonylchlorid

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3-chlorphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

35

mit 2,6-Dichlorphenylsulfonylchlorid

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2,6-dichlorophenyl-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 3,4-Dichlorphenylsulfonylchlorid

5        3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3,4-dichlorophenyl-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 3,5-Dichlorphenylsulfonylchlorid

10       3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3,5-dichlorophenyl-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 2-Naphthylcarbonsäurechlorid

15       3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-naphthyl-carbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit Methylsulfonylchlorid

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-(4-methylsulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-2-on;

20       mit 2-Methylsulfonylphenylsulfonylchlorid

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-methylsulfonyl-phenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 2-Nitrobenzylsulfonylchlorid

25       3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-nitrobenzyl-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit (4-Methoxycarbonyl-3-methoxy-thiophen-2-yl)-sulfonylchlorid

30       3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-((4-methoxy-carbonyl-3-methoxy-thiophen-2-yl)-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 3-Trifluormethylphenylsulfonylchlorid

35       3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3-trifluormethyl-phenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 4-Trifluormethoxyphenylsulfonylchlorid

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-trifluormethoxy-phenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

5 mit (1S)-(Campher-10-yl)-sulfonylchlorid

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(((1S)-campher-10-yl)-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit (1R)-(Campher-10-yl)-sulfonylchlorid

10 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(((1R)-campher-10-yl)-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit (2,2,5,7,8-Pentamethylchroman-6-yl)-sulfonylchlorid

15 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-((2,2,5,7,8-penta-methylchroman-6-yl)-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 4-Isopropylphenylsulfonylchlorid

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-isopropylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

20

mit 4-tert.-Butylphenylsulfonylchlorid

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-tert.-butylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

25 mit 4-Butylphenylsulfonylchlorid

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-butylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 3,5-Dinitro-4-methoxyphenylsulfonylchlorid

30 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3,5-dinitro-4-methoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit Ethylsulfonylchlorid

35 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-(4-ethylsulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 4-Nitrophenylsulfonylchlorid

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-nitrophenyl-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

5 mit 2-Trifluormethoxyphenylsulfonylchlorid

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-trifluormethoxy-phenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 2,4-Dinitrophenylsulfonylchlorid

10 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2,4-dinitrophenyl-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit Isopropylsulfonylchlorid

15 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-(4-isopropylsulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 4-Ethylphenylsulfonylchlorid

20 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-ethylphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 4-Brom-2-trifluormethoxyphenylsulfonylchlorid

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-brom-2-trifluormethoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

25 mit 2,3,4-Trifluorphenylsulfonylchlorid

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2,3,4-trifluor-phenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 3,4-Difluorphenylsulfonylchlorid

30 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3,4-difluorphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 2,2,2-Trifluorethylsulfonylchlorid

35 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2,2,2-trifluorethyl-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 3-Nitro-4-methylphenylsulfonylchlorid

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3-nitro-4-methyl-phenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

5 mit 2-Nitro-6-chlor-phenylsulfonylchlorid

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-nitro-6-chlor-phenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 2,5-Dimethoxyphenylacetylchlorid

10 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2,5-dimethoxyphenylacetyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 3,4-Dichlorbenzoylchlorid

15 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3,4-dichlorbenzoyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 3-Fluorbenzoylchlorid

20 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3-fluorbenzoyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 4-Trifluormethoxybenzoylchlorid

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-trifluormethoxybenzoyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

25 mit 3-Pyridylcarbonsäurechlorid

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3-pyridylcarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 2-Benzothienylcarbonsäurechlorid

30 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-benzothienyl-carbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 4-Chlorphenylacetylchlorid

35 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-chlorphenyl-acetyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 1-Naphthylcarbonsäurechlorid

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(1-naphthyl-carbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

5 mit (1,3-Benzodioxol-5-yl)-carbonsäurechlorid

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-((1,3-benzodioxol-5-yl)-carbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 3-Nitrobenzoylchlorid

10 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3-nitrobenzoyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 4-Biphenylylcarbonsäurechlorid

15 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-biphenylylcarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit Cyclopentylcarbonsäurechlorid

20 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(cyclopentyl-carbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit [5-Chlor-1-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-sulfonylchlorid

25 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-{4-[5-chlor-1-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-sulfonyl}-piperazin-1-ylmethyl}-oxazolidin-2-on;

mit 4-Chlor-phenylsulfonylchlorid

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-chlorphenyl-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

30 mit 5,7,7-Trimethyl-2-(1,3,3-trimethylbutyl)-octylsulfonylchlorid

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-{4-[5,7,7-trimethyl-2-(1,3,3-trimethylbutyl)-octylsulfonyl]-piperazin-1-ylmethyl}-oxazolidin-2-on;

mit 2-Butoxy-5-(1,1-dimethylpropyl)-phenylsulfonylchlorid

35 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-{4-[2-butoxy-5-(1,1-dimethylpropyl)-phenylsulfonyl]-piperazin-1-ylmethyl}-oxazolidin-2-on;



mit 2-Butoxy-5-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-phenylsulfonylchlorid  
3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-[2-butoxy-5-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-phenylsulfonyl]-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

5

mit 2-Nitro-4-trifluormethyl-phenylsulfonylchlorid  
3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-nitro-4-trifluormethyl-phenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

10

mit 4-Brom-2-ethyl-phenylsulfonylchlorid  
3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-brom-2-ethyl-phenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

15

mit 4-Trifluormethyl-phenylsulfonylchlorid  
3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-trifluormethyl-phenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 4-Trifluormethyl-phenylsulfonylchlorid

20

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-trifluormethyl-phenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 3,4-Difluorphenylsulfonylchlorid

25

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3,4-difluorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 1-Naphthylsulfonylchlorid

30

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(1-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 4-Methoxyphenylsulfonylchlorid

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-methoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

35

mit 4-Tolylsulfonylchlorid



3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-tolylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 4-Propylsulfonylchlorid

5        3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-propylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 6-Chlor-2-naphthylsulfonylchlorid

10       3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(6-chlor-2-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 2-(Naphth-1-yl)-ethylsulfonylchlorid

15       3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-{4-[2-(naphth-1-yl)-ethylsulfonyl]-piperazin-1-ylmethyl}-oxazolidin-2-on;

mit Chlorameisensäureisobutylester

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(isobutyloxy-carbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on.

## 20       Beispiel 2

25       Eine Lösung von 100 mg 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2,4,6-trichlorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on in 15 ml Methanol wird mit 100 mg Raney-Nickel und einem Tropfen Essigsäure versetzt und 8 Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Man erhält 4-{2-Oxo-5-[4-(2,4,6-trichlorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 546/548.

30       Analog erhält man durch Hydrierung aus den in Beispiel 1 erhaltenen Verbindungen die nachstehenden Benzamidinderivate

4-{2-Oxo-5-[4-(4-biphenylylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 520;

35

4-{2-Oxo-5-[4-(2-phenylethylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-  
oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 472;

5 4-{2-Oxo-5-[4-(2-aminophenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-  
oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 459;

4-{2-Oxo-5-[4-(2,5-dimethoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-  
oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 504;

10 4-{2-Oxo-5-[4-(2-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-  
yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 494;

15 4-{2-Oxo-5-[4-(2-chlor-4-fluorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-  
oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 496;

4-{2-Oxo-5-[4-((2-acetamido-4-methyl-thiazol-5-yl)-sulfonyl)-  
piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 522;

20 4-{2-Oxo-5-[4-(2-cyanphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-  
oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 469;

4-{2-Oxo-5-[4-(5-amino-2-methylphenylsulfonyl)-piperazin-1-  
ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 473;

25 4-{2-Oxo-5-(4-benzylsulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-3-yl}-  
benzamidin, Trifluoracetat, FAB 458;

30 4-{2-Oxo-5-(4-decylsulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-3-yl}-  
benzamidin, Trifluoracetat, FAB 508;

4-{2-Oxo-5-[4-(2-trifluormethylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-  
oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 512;

35 4-{2-Oxo-5-[4-(3-chlor-4-fluorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-  
oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 496;

4-{2-Oxo-5-[4-(4-chlor-2,5-dimethylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 506;

5 4-{2-Oxo-5-[4-(2-fluorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 462;

4-{2-Oxo-5-[4-(3,4-dibromphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 600/602/604;

10 4-{2-Oxo-5-[4-(3-chlorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 478;

15 4-{2-Oxo-5-[4-(2,6-dichlorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 512;

4-{2-Oxo-5-[4-(3,4-dichlorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 512;

20 4-{2-Oxo-5-[4-(3,5-dichlorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 512;

4-{2-Oxo-5-[4-(2-naphthylcarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 458;

25 4-{2-Oxo-5-[4-(4-methylsulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 382;

30 4-{2-Oxo-5-[4-(2-methylsulfonylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 522;

4-{2-Oxo-5-[4-(2-aminobenzylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 473;

35 4-{2-Oxo-5-[4-((4-methoxycarbonyl-3-methoxy-thiophen-2-yl)-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 538;

4-{2-Oxo-5-[4-(3-trifluormethylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 512;

5           4-{2-Oxo-5-[4-(4-trifluormethoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 528;

4-{2-Oxo-5-[4-(((1S)-campher-10-yl)-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 518;

10

4-{2-Oxo-5-[4-(((1R)-campher-10-yl)-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 518;

15

4-{2-Oxo-5-[4-((2,2,5,7,8-pentamethylchroman-6-yl)-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 570;

4-{2-Oxo-5-[4-(4-isopropylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 486;

20

4-{2-Oxo-5-[4-(4-tert.-butylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat;

4-{2-Oxo-5-[4-(4-butylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 500;

25

4-{2-Oxo-5-[4-(3,5-diamino-4-methoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 504;

30

4-{2-Oxo-5-(4-ethylsulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 396;

4-{2-Oxo-5-[4-(4-nitrophenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 459;

35

4-{2-Oxo-5-[4-(2-trifluormethoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 528;

4-{2-Oxo-5-[4-(2,4-diaminophenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 474;

5           4-{2-Oxo-5-(4-isopropylsulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 410;

4-{2-Oxo-5-[4-(4-ethylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 472;

10

4-{2-Oxo-5-[4-(4-brom-2-trifluormethoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 606/608;

4-{2-Oxo-5-[4-(2,3,4-trifluorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 498;

15

4-{2-Oxo-5-[4-(3,4-difluorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 480;

4-{2-Oxo-5-[4-(2,2,2-trifluorethylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 450;

20

4-{2-Oxo-5-[4-(3-amino-4-methylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 473;

25

4-{2-Oxo-5-[4-(2-amino-6-chlorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 585;

4-{2-Oxo-5-[4-(2,5-dimethoxyphenylacetyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 482;

30

4-{2-Oxo-5-[4-(3,4-dichlorbenzoyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 476;

4-{2-Oxo-5-[4-(3-fluorbenzoyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 426;

35

4-{2-Oxo-5-[4-(4-trifluormethoxybenzoyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 492;

5           4-{2-Oxo-5-[4-(3-pyridylcarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 409;

4-{2-Oxo-5-[4-(2-benzothienylcarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 463;

10

4-{2-Oxo-5-[4-(4-chlorophenylacetyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 456;

15           4-{2-Oxo-5-[4-(1-naphthylcarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 458;

4-{2-Oxo-5-[4-((1,3-benzodioxol-5-yl)-carbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 452;

20           4-{2-Oxo-5-[4-(3-aminobenzoyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 423;

4-{2-Oxo-5-[4-(4-biphenylcarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 484;

25

4-{2-Oxo-5-[4-(cyclopentylcarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 400;

30           4-{2-Oxo-5-[4-[5-chlor-1-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-sulfonyl]-piperazin-1-ylmethyl}-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 558;

4-{2-Oxo-5-[4-(4-chlorophenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 478;

35

4-{2-Oxo-5-[4-[5,7,7-trimethyl-2-(1,3,3-trimethylbutyl)-octylsulfonyl]-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 620;

4-{2-Oxo-5-[4-[2-butoxy-5-(1,1-dimethylpropyl)-phenylsulfonyl]-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 586;

5 4-{2-Oxo-5-[4-[2-butoxy-5-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-phenylsulfonyl]-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 628;

10 4-{2-Oxo-5-[4-(2-amino-4-trifluormethyl-phenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat;

4-{2-Oxo-5-[4-(4-brom-2-ethyl-phenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 550/552;

15 4-{2-Oxo-5-[4-(4-trifluormethylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 512;

4-{2-Oxo-5-[4-(6-chlor-2-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 528;

20 4-{2-Oxo-5-[4-(isobutyloxycarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 404.

25 Analog erhält man durch Umsetzung von 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-piperazin-1-ylmethyl-oxazolidin-2-on mit 6-Chlor-2-naphthylsulfonylchlorid und anschließender Hydrierung die Verbindung

3-{2-Oxo-5-[4-(6-chlor-2-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, F. 118°.

30 Analog erhält man durch Umsetzung von 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-piperazin-1-ylmethyl-oxazolidin-2-on mit 6-Methoxy-2-naphthylsulfonylchlorid und anschließender Hydrierung die Verbindung

35 4-{2-Oxo-5-[4-(6-methoxy-2-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin.



Analog erhält man durch Umsetzung von 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-piperazin-1-ylmethyl-oxazolidin-2-on mit 2-Fluorbenzylchlorid und anschließender Hydrierung die Verbindung

- 5            4-{2-Oxo-5-[4-(2-fluorbenzyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin.

### Beispiel 3

- 10        Eine Lösung von 100 mg 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2,4,6-trichlorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on in 8 ml Methanol wird mit 3 ml 1N Natronlauge versetzt und 48 Stunden bei 60° gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(2,6-dichlor-4-methoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol, FAB 556/558.
- 15

Analog erhält man

- 20        aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3,4-difluorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on  
          3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(3-fluor-4-methoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol;
- 25        aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(1-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on  
          3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(1-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol;
- 30        aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-trifluormethylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on  
          3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(4-trifluormethylphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol;
- 35        aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-biphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on



3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(4-biphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol;

5 aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3-trifluormethylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(3-trifluormethylphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol;

10 aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-trifluormethoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(4-trifluormethoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol;

15 aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-isopropylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(4-isopropylphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol;

20 aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-butylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(4-butylphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol;

25 aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-methoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(4-methoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol;

30 aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-tolylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(4-tolylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol;

35 aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-propylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(4-propyl-phenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol;

5 aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(6-chlor-2-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(6-chlor-2-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol;

10 aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-phenylvinylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(2-phenylvinylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol;

15 aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-[2-(naphth-1-yl)-ethylsulfonyl]-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-[2-(naphth-1-yl)-ethylsulfonyl]-piperazin-1-yl]-propan-2-ol.

20 Analog erhält man aus 4-{2-Oxo-5-[4-(6-methoxy-2-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin die Verbindung

4-{2-Hydroxy-3-[4-(6-methoxy-naphthalin-2-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-propylamino}-benzamidin, Diacetat, FAB 498 und

25 aus 4-{2-Oxo-5-[4-(2-fluorbenzyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin die Verbindung

4-{2-Hydroxy-3-[4-(2-fluorbenzyl)-piperazin-1-yl]-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 386.

#### 30 Beispiel 4

Eine Lösung von 60 mg 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(2,6-dichlor-4-methoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol in 5 ml Methanol wird mit 50 mg Raney-Nickel und einem Tropfen Essigsäure versetzt und 8 Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Der

Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Man erhält 4-{3-[4-(2,6-Dichlor-4-methoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propyl-amino}-benzamidin, Acetat, FAB 516/518.

- 5 Analog erhält man durch Hydrierung aus den unter Beispiel 3 aufgeführten Propan-2-ol-derivaten die nachstehenden Verbindungen

10 4-{3-[4-(3-fluor-4-methoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 466;

4-{3-[4-(1-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 468;

15 4-{3-[4-(4-trifluormethylphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 486;

4-{3-[4-(4-biphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 494;

20 4-{3-[4-(3-trifluormethylphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 486;

25 4-{3-[4-(4-trifluormethoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 502;

4-{3-[4-(4-isopropylphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propyl-amino}-benzamidin, Acetat, FAB 460;

30 4-{3-[4-(4-butylphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propyl-amino}-benzamidin, Acetat, FAB 474;

4-{3-[4-(4-methoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propyl-amino}-benzamidin, Acetat, FAB 448;

35 4-{3-[4-(4-tolylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 432;

4-{3-[4-(4-propylphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propyl-amino}-benzamidin, Acetat, FAB 460;

5 4-{3-[4-(6-chlor-2-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propyl-amino}-benzamidin, Acetat, FAB 502;

4-{3-[4-(2-phenylvinylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propyl-amino}-benzamidin, Acetat, FAB 446;

10

4-{3-[4-[2-(naphth-1-yl)-ethylsulfonyl]-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 496.

#### Beispiel 5

15

Eine Lösung von 10,0 g {3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-yl}-methansulfonsäuremethylester, 8,73 g 4-BOC-amino-piperidin und 8,5 g Natriumhydrogencarbonat in 200 ml Acetonitril wird 40 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 5-(4-BOC-amino-piperidin-1-ylmethyl)-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-oxazolidin-2-on.

20

Die Abspaltung der BOC-Gruppe erfolgt mit TFA in Dichlormethan und man erhält 5-(4-Amino-piperidin-1-ylmethyl)-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-oxazolidin-2-on ("B").

25

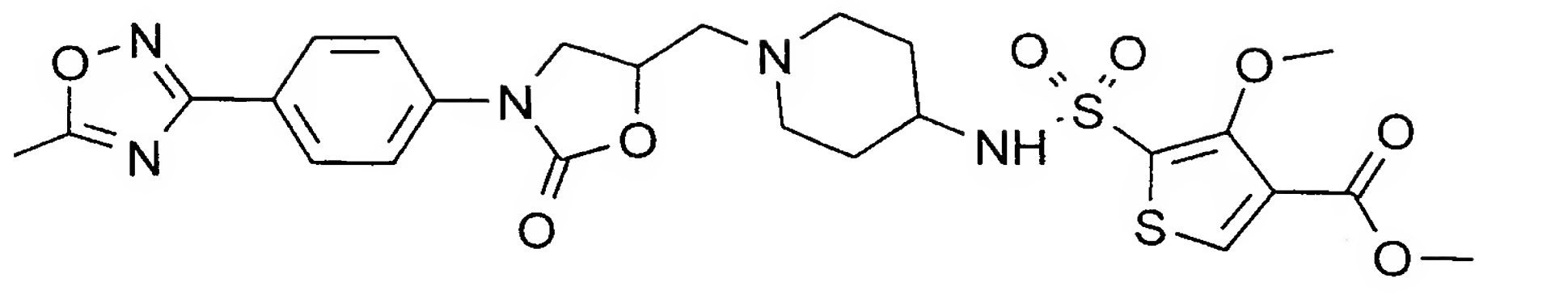
Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von "B"

mit (3-Methoxy-4-methoxycarbonyl-thiophen-2-yl)-sulfonylchlorid

30

(3-Methoxy-4-methoxycarbonyl-thiophen-2-yl)-sulfonsäure-N-(1-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-yl)-amid

35



5

mit Benzolsulfonylchlorid

N-(1-{3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-yl)-benzolsulfonamid;

10

mit 3,4-Dimethoxybenzolsulfonylchlorid

3,4-Dimethoxy-N-(1-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-yl)-benzolsulfonamid;

15

mit Butylsulfonylchlorid

N-(1-{3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-yl)-butylsulfonamid;

20

mit 2,4,6-Trimethyl-benzolsulfonylchlorid

2,4,6-Trimethyl-N-(1-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-yl)-benzolsulfonamid;

25

mit Phenylvinylsulfonylchlorid

Phenylvinyl-N-(1-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-yl)-sulfonamid;

30

mit 2-Methylsulfonyl-benzolsulfonylchlorid

2-Methylsulfonyl-N-(1-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-yl)-benzolsulfonamid;

35

mit 5-Dimethylamino-1-naphthylsulfonylchlorid

5-Dimethylamino-N-(1-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-yl)-1-naphthylsulfonamid;

mit 1-Naphthylsulfonylchlorid

N-(1-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-yl)-1-naphthylsulfonamid.

5

Durch Hydrierung analog Beispiel 2 erhält man daraus die nachstehenden Verbindungen

10

4-{5-[4-((3-Methoxy-4-methoxycarbonyl-thiophen-2-yl)-sulfonylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 552;

15

4-{5-[4-(Benzolsulfonylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 458;

4-{5-[4-(3,4-Dimethoxy-benzolsulfonylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 518;

20

4-{5-[4-(Butylsulfonylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 438;

4-{5-[4-(2,4,6-Trimethyl-benzolsulfonylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 500;

25

4-{5-[4-(Phenylethylsulfonylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 486;

30

4-{5-[4-(2-Methylsulfonyl-benzolsulfonylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 536;

4-{5-[4-(4-Biphenylsulfonylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 533;

35

4-{5-[4-(5-Dimethylamino-1-naphthylsulfonylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 551;

4-{5-[4-(1-Naphthylsulfonylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 458.

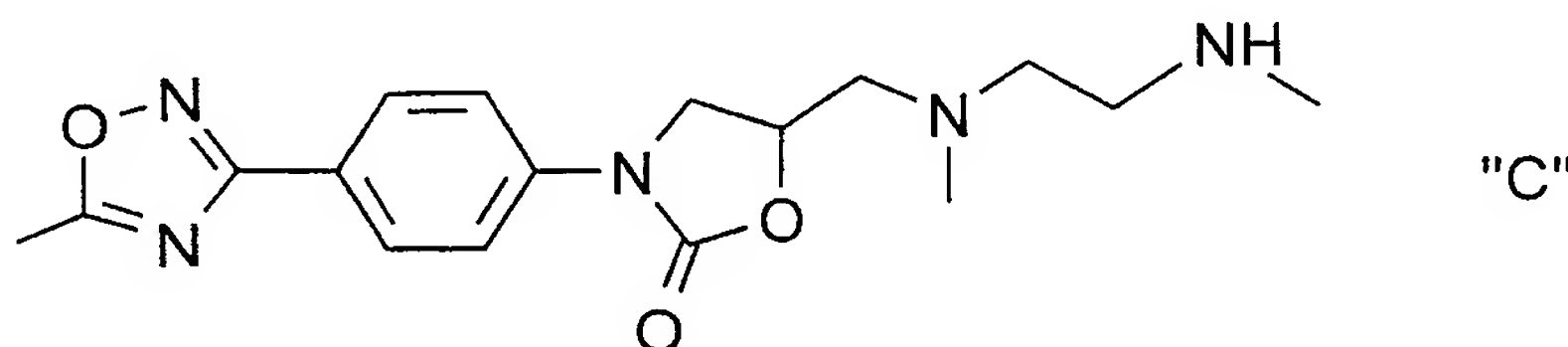
### Beispiel 6

5

Eine Lösung von 10,0 g {3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-yl}-methansulfonsäuremethylester, 7,4 g N,N'-Dimethylethylendiamin und 8,5 g Natriumhydrogencarbonat in 400 ml Acetonitril wird 40 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 5-[[Methyl-(2-methylamino-ethyl)-amino]-methyl]-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-oxazolidin-2-on ("C").

10

15



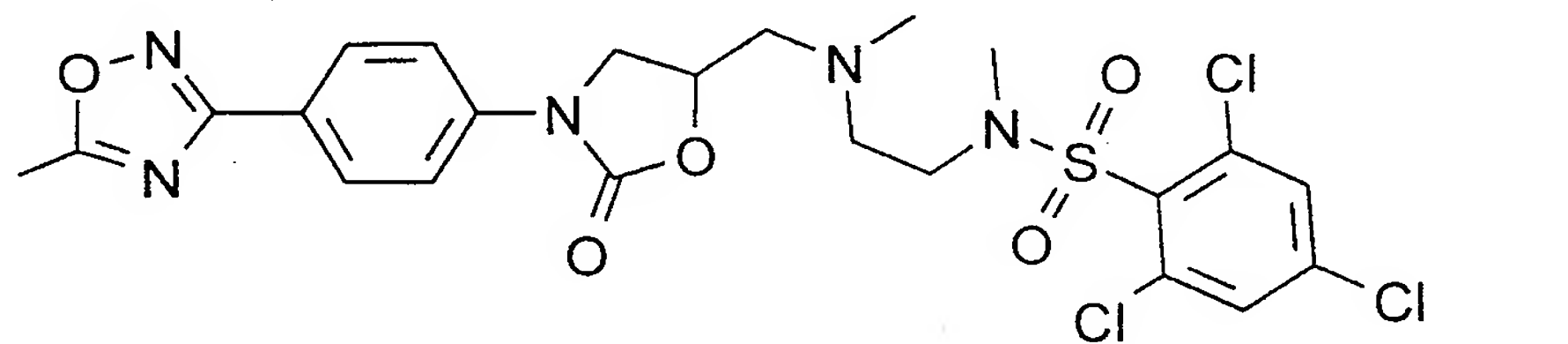
Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von "C"

20

mit 2,4,6-Trichlorphenylsulfonylchlorid

2,4,6-Trichlor-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid

25



30

mit 2-Trifluormethoxyphenylsulfonylchlorid

2-Trifluormethoxy-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid;

35

mit 2,4,6-Trichlorphenylsulfonylchlorid



2,4,6-Trichlor-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid;

5 mit 4-Trifluormethylphenylsulfonylchlorid

4-Trifluormethyl-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid;

10 mit 4-Isopropylphenylsulfonylchlorid

4-Isopropyl-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid;

mit 4-Propylphenylsulfonylchlorid

15 4-Propyl-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid;

mit 4-Acetamidophenylsulfonylchlorid

20 4-Acetamido-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid;

mit 2-Naphthylsulfonylchlorid

25 N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-2-naphthylsulfonamid;

mit 3-Trifluormethylphenylsulfonylchlorid

30 3-Trifluormethyl-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid;

mit 4-Chlor-3-nitro-phenylsulfonylchlorid

35 4-Chlor-3-nitro-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid;

mit Phenylvinylsulfonylchlorid

N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-phenylvinylsulfonamid;

mit Benzylsulfonylchlorid

5        4-Trifluormethyl-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzylsulfonamid;

mit Tolylsulfonylchlorid

10       4-Methyl-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid;

mit 4-Methoxyphenylsulfonylchlorid

15       4-Methoxy-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid;

mit 1-Naphthylsulfonylchlorid

20       N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-1-naphthylsulfonamid;

mit 4-Biphenylsulfonylchlorid

N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-4-biphenylsulfonamid;

25       mit 3,4-Difluorphenylsulfonylchlorid

3,4-Difluor-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid;

mit 4-Pentylphenylsulfonylchlorid

30       4-Pentyl-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid;

mit 4-Butylphenylsulfonylchlorid

35       4-Butyl-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid;

mit 4-Methylsulfonylphenylsulfonylchlorid

4-Methylsulfonyl-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid;

5

mit 6-Chlor-2-naphthylsulfonylchlorid

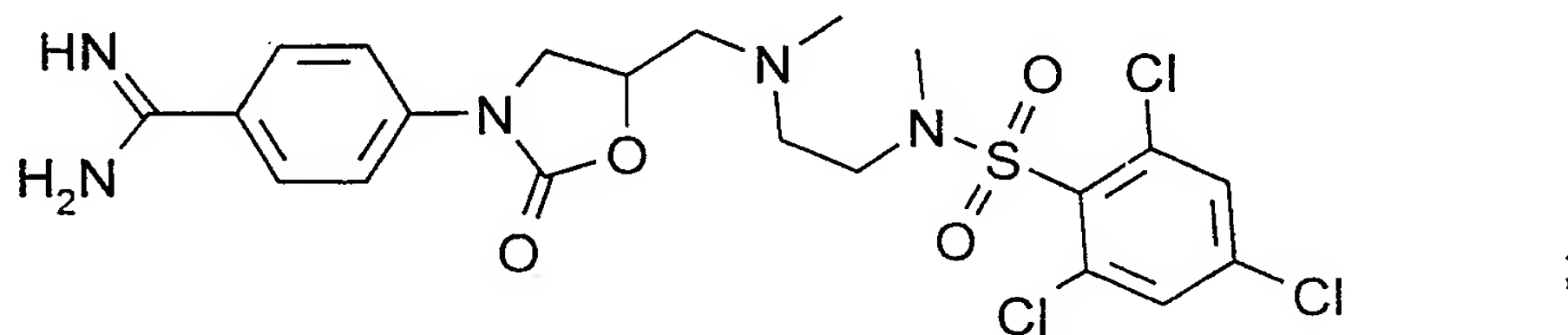
6-Chlor-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-2-naphthylsulfonamid.

10

Durch Hydrierung analog Beispiel 2 erhält man daraus die nachstehenden Verbindungen

4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(2,4,6-trichlor-benzolsulfonyl)-amino]-ethyl}-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 548/550

15



20

4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(2-trifluormethoxy-benzolsulfonyl)-amino]-ethyl}-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 530;

25

4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(4-trifluormethyl-benzolsulfonyl)-amino]-ethyl}-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 514;

30

4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(4-isopropyl-benzolsulfonyl)-amino]-ethyl}-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 488;

4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(4-propyl-benzolsulfonyl)-amino]-ethyl}-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 488;

35

4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(4-acetamido-benzolsulfonyl)-amino]-ethyl}-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 503;

4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(2-naphthylsulfonyl)-amino]-ethyl}-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 496;

5           4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(3-trifluormethyl-benzolsulfonyl)-amino]-ethyl}-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 514;

10           4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(3-amino-4-chlor-benzolsulfonyl)-amino]-ethyl}-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 495;

4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(phenylethylsulfonyl)-amino]-ethyl}-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 474;

15           4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(benzylsulfonyl)-amino]-ethyl}-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 460;

4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(4-tolylsulfonyl)-amino]-ethyl}-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 460;

20           4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(4-methoxy-benzolsulfonyl)-amino]-ethyl}-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 476;

25           4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(1-naphthylsulfonyl)-amino]-ethyl}-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 496;

4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(4-biphenylsulfonyl)-amino]-ethyl}-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 522;

30           4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(3,4-difluor-benzolsulfonyl)-amino]-ethyl}-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 516;

4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(4-pentyl-benzolsulfonyl)-amino]-ethyl}-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 516;

35

4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(4-butyl-benzolsulfonyl)-amino]-ethyl}-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 502;

5 4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(4-methylsulfonyl-benzolsulfonyl)-amino]-ethyl}-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 502;

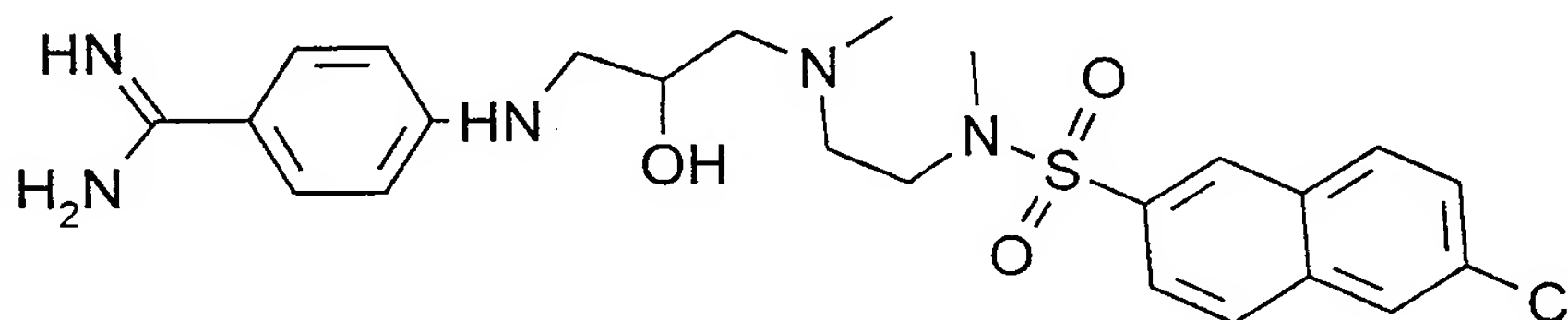
10 4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(6-chlor-2-naphthylsulfonyl)-amino]-ethyl}-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 530.

Analog Beispiel 3 und 4 erhält man  
aus 6-Chlor-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-2-naphthylsulfonamid  
die Verbindung

15

4-[3-({2-[(6-Chlor-2-naphthylsulfonyl)-methyl-amino]-ethyl}-methylamino)-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 504

20



25

und aus 7-Methoxy-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-2-naphthylsulfonamid die Verbindung

30

4-[3-({2-[(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-methyl-amino]-ethyl}-methylamino)-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 500.

Analog Beispiel 3 erhält man durch Spaltung des Oxazolidinonrings aus

35

4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(4-biphenylsulfonyl)-amino]-ethyl}-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin,

4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(4-isopropyl-benzolsulfonyl)-amino]-ethyl}-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin,

5 4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(1-naphthylsulfonyl)-amino]-ethyl}-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin,

die nachstehenden Verbindungen

10 4-[3-({2-[(4-Biphenylsulfonyl)-methyl-amino]-ethyl}-methylamino)-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin, Diacetat, EI 460 ( $M^+ - NH_2$ );

4-[3-({2-[(4-Isopropylbenzolsulfonyl)-methyl-amino]-ethyl}-methylamino)-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin, Diacetat, EI 461;

15 4-[3-({2-[(1-Naphthylsulfonyl)-methyl-amino]-ethyl}-methylamino)-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin, Diacetat, EI 469.

#### Beispiel 7

20 Eine Lösung von 10,6 g {3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-yl}-methansulfonsäuremethylester und 3,17 g Natriumazid in 50 ml Acetonitril wird 40 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 5-Azidomethyl-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-oxazolidin-2-on.

25 7,7 g Azidoverbindung wird in Ethylenglycoldimethylether suspendiert, dann 3,6 ml Trimethylphosphit zugegeben und 1,5 Stunden unter Rückfluß gerührt. Man gibt 4,9 ml halbkonzentrierte HCl zu und kocht weitere 3 Stunden.

30 Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 5-Aminomethyl-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-oxazolidin-2-on, Hydrochlorid.

Die Verbindung wird in Dichlormethan suspendiert, mit basischem Ionenaustauscher versetzt und 2 Stunden gerührt. Nach Entfernen des Ionenaustauschers und des Lösungsmittels erhält man 5-Aminomethyl-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-oxazolidin-2-on ("D").

35

Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von "D"

mit 3,4-Difluor-benzolsulfonylchlorid

3,4-Difluor-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid;

5

mit 4-Methoxy-benzolsulfonylchlorid

4-Methoxy-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid;

10

mit 4-Chlor-3-nitro-benzolsulfonylchlorid

4-Chlor-3-nitro-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid;

mit Butylsulfonylchlorid

15

N-{3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-butylsulfonamid;

mit 3-Trifluormethyl-benzolsulfonylchlorid

3-Trifluormethyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid;

20

mit 2-Naphthylsulfonylchlorid

N-{3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-2-naphthylsulfonamid.

25

Analog Beispiel 2 erhält man durch Hydrierung der Sulfonamide die nachstehenden Verbindungen

30

4-{5-[(3,4-Difluor-benzolsulfonylamino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 411;

4-{5-[4-Methoxy-benzolsulfonylamino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 405;

35

4-{5-[(3-Amino-4-chlor-benzolsulfonylamino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 424;



4-{5-[(Butylsulfonylamino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin,  
Acetat, FAB 355;

5 4-{5-[(3-Trifluormethylbenzolsulfonylamino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-  
3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 443;

4-{5-[(2-Naphthylsulfonylamino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-  
benzamidin, Acetat, FAB 425.

10

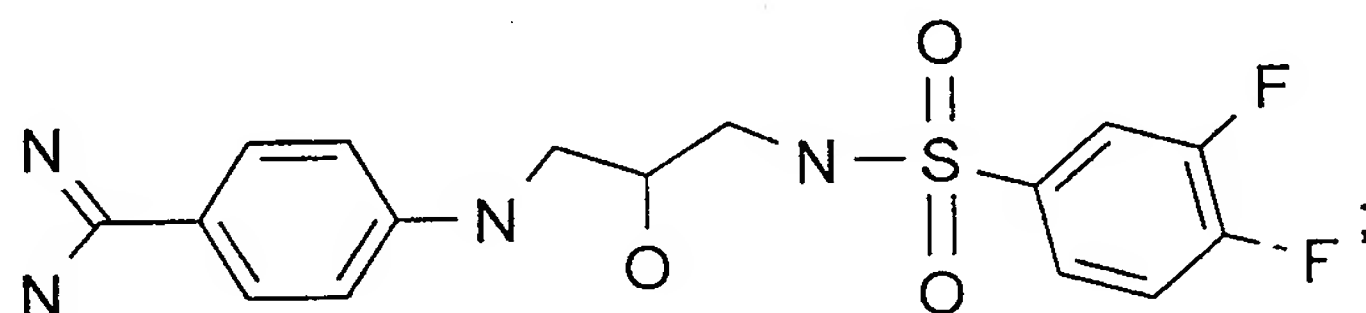
### Beispiel 8

Analog Beispiel 3 und 4 erhält man

15 aus 3,4-Difluor-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-  
oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid

4-[3-(3,4-Difluor-benzolsulfonylamino)-2-hydroxy-propylamino]-  
benzamidin, Acetat, FAB 385

20



25

aus 4-Methoxy-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-  
oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid

4-[3-(4-Methoxy-benzolsulfonylamino)-2-hydroxy-propylamino]-  
benzamidin;

30

aus 4-Chlor-3-nitro-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-  
oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid

4-[3-(3-Amino-4-chlor-benzolsulfonylamino)-2-hydroxy-propylamino]-  
benzamidin;

35

aus N-{3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-  
ylmethyl}-butylsulfonamid

4-[3-(Butylsulfonylamino)-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 329;

aus 3-Trifluormethyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid

4-[3-(3-Trifluormethyl-benzolsulfonylamino)-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 417;

aus N-{3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-2-propylsulfonamid

4-[3-(Propylsulfonylamino)-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 391.

#### Beispiel 9

Eine Lösung von 30,0 g {3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-yl}-methansulfonsäuremethylester und 300 ml wässrige Methylaminlösung in 300 ml THF wird 18 Stunden unter Druck bei 80° erhitzt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 5-Methylaminomethyl-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-oxazolidin-2-on ("E").

Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von "E"

mit Butylsulfonylchlorid

N-Methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-butylsulfonamid;

mit 4-Isopropyl-benzolsulfonylchlorid

4-Isopropyl-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid;

mit 3-Trifluormethyl-benzolsulfonylchlorid

3-Trifluormethyl-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid;

mit Phenylvinylsulfonylchlorid

N-Methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-phenylvinylsulfonamid;

mit 2-Naphthylsulfonylchlorid

5 N-Methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-2-naphthylsulfonamid;

mit 4-Propyl-benzolsulfonylchlorid

10 4-Propyl-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid;

mit 4-Methoxy-benzolsulfonylchlorid

15 4-Methoxy-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid;

mit 2,4,6-Trimethyl-benzolsulfonylchlorid

2,4,6-Trimethyl-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid;

20 mit Benzoylchlorid

N-Methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzamid;

mit 2-Naphthylcarbonsäurechlorid

25 N-Methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-2-naphthyl-carbonsäureamid;

mit Cyclohexylcarbonsäurechlorid

30 N-Methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-cyclohexylcabonsäureamid;

mit 4-Biphenylylcarbonsäurechlorid

N-Methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-4-biphenylyl-carbonsäureamid;

35

mit 4-Chlorbenzoylchlorid

4-Chlor-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzamid;

mit 4-(1,1-Dimethylpropyl)-benzolsulfonylchlorid

5 4-(1,1-Dimethylpropyl)-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid;

mit 3,4-Difluor-benzolsulfonylchlorid

10 3,4-Difluor-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid;

mit 4-tert.-Butyl-benzolsulfonylchlorid

15 4-tert.-Butyl-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid;

mit 4-Trifluormethyl-benzolsulfonylchlorid

4-Trifluormethyl-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid;

20 mit 4-Pentyl-benzolsulfonylchlorid

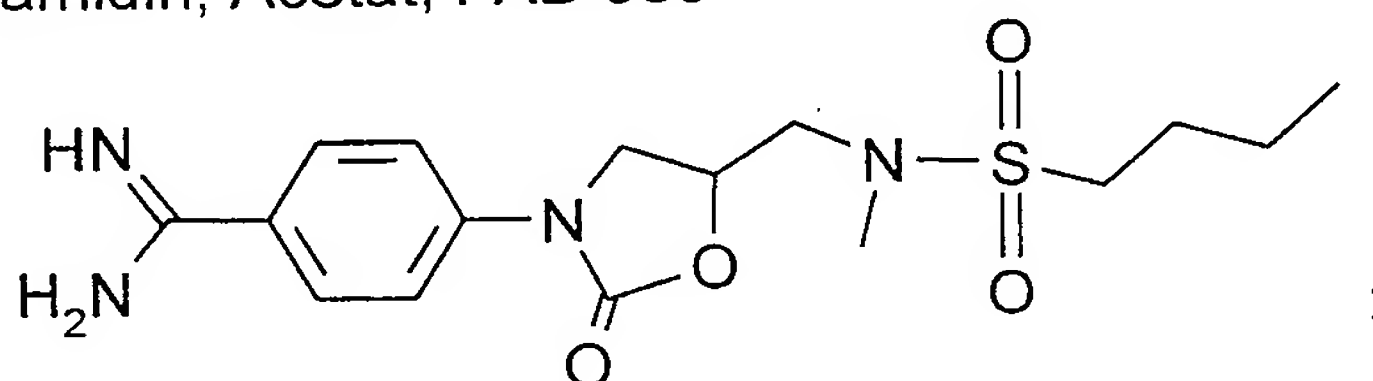
4-Pentyl-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid;

mit 1-Naphthylsulfonylchlorid

25 N-Methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-1-naphthylsulfonamid.

Analog Beispiel 2 erhält man die nachstehenden Verbindungen

30 5-{5-(((Butylsulfonyl)-methyl-amino)-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 369



35

5-{5-[((4-Isopropyl-benzolsulfonyl)-methyl-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 431;

5 5-{5-[((3-Trifluormethyl-benzolsulfonyl)-methyl-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 457;

5-{5-[((Phenylethylsulfonyl)-methyl-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 417;

10 5-{5-[((2-Naphthylsulfonyl)-methyl-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin;

5-{5-[((4-Propyl-benzolsulfonyl)-methyl-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin;

15 5-{5-[((4-Methoxy-benzolsulfonyl)-methyl-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin;

5-{5-[((2,4,6-Trimethyl-benzolsulfonyl)-methyl-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin;

20 5-{5-[(Benzoyl-methyl-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin;

5-{5-[(2-Naphthylcarbonyl-methyl-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin;

25 5-{5-[(Cyclohexylcarbonyl-methyl-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin;

30 5-{5-[(4-Biphenylcarbonyl-methyl-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin;

5-{5-[(4-Chlorbenzoyl-methyl-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin.

35 Analog erhält man aus {3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-yl}-methansulfonsäuremethylester und Butylamin die Verbin-

5-Butylaminomethyl-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-oxazolidin-2-on ("E-1")

Man erhält durch Umsetzung von "E-1"

5

mit 6-Chlor-2-naphthylsulfonylchlorid

6-Chlor-N-Butyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-2-naphthyl-sulfonamid;

10

mit 4-Biphenylylsulfonylchlorid

N-Butyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-4-biphenylyl-sulfonamid

mit 2-Naphthylsulfonylchlorid

15

N-Butyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-2-naphthyl-sulfonamid.

#### Beispiel 10

20

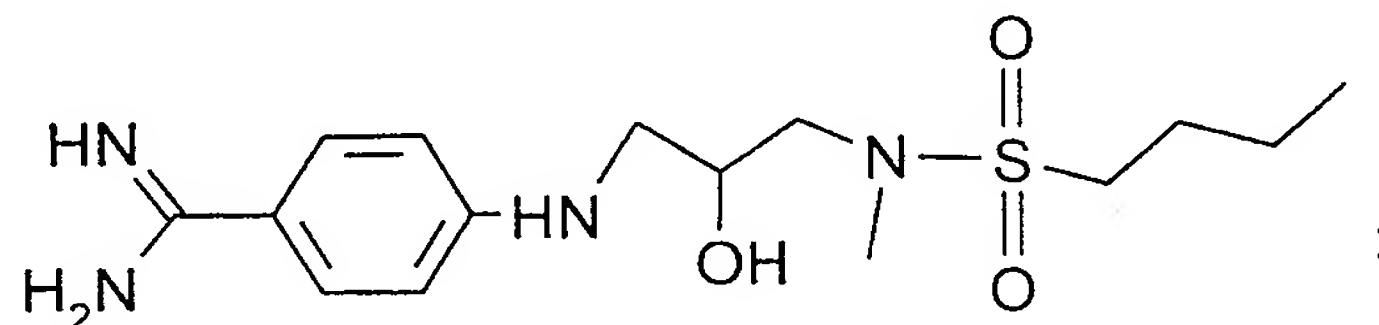
Analog Beispiel 3 und 4 erhält man

aus N-Methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-butylsulfonamid

4-{3-[(Butan-1-sulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin

25

30



aus 4-Isopropyl-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid

4-{3-[(4-Isopropyl-benzolsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 405;

35

aus 3-Trifluormethyl-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid

4-{3-[(3-Trifluormethyl-benzolsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 431;

5

aus N-Methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-phenylvinylsulfonamid

4-{3-[(Phenylethylsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin;

10

aus N-Methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-2-naphthylsulfonamid

4-{3-[(2-Naphthylsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 413;

15

aus 6-Chlor-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-2-naphthylsulfonamid

4-{3-[(6-Chlor-2-naphthylsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 447;

20

aus 4-Propyl-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid

4-{3-[(4-propyl-benzolsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 405;

25

aus 4-Methoxy-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid

4-{3-[(4-Methoxy-benzolsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 393;

30

aus 2,4,6-Trimethyl-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid

4-{3-[(2,4,6-Trimethyl-benzolsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 405;

35



- aus 5-{5-[(Benzoyl-methyl-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin  
4-{3-[(Benzoyl-methyl-amino)-2-hydroxy-propylamino]}-benzamidin;
- 5 aus 5-{5-[(2-Naphthylcarbonyl-methyl-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin  
4-{3-[(2-Naphthylcarbonyl-methyl-amino)-2-hydroxy-propylamino]}-benzamidin;
- 10 aus 5-{5-[(Cyclohexylcarbonyl-methyl-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin  
4-{3-[(Cyclohexylcarbonyl-methyl-amino)-2-hydroxy-propylamino]}-benzamidin;
- 15 aus 5-{5-[(4-Biphenylcarbonyl-methyl-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin  
4-{3-[(4-Biphenylcarbonyl-methyl-amino)-2-hydroxy-propylamino]}-benzamidin;
- 20 aus 5-{5-[(4-Chlorbenzoyl-methyl-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin  
4-{3-[(4-Chlorbenzoyl-methyl-amino)-2-hydroxy-propylamino]}-benzamidin;
- 25 aus 4-(1,1-Dimethylpropyl)-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid  
4-{3-[(4-(1,1-Dimethylpropyl)-benzolsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 433;
- 30 aus 3,4-Difluor-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid  
4-{3-[(3-Fluor-4-methoxy-benzolsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 411;
- 35 aus 4-tert.-Butyl-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid

4-{3-[(4-tert.-Butyl-benzolsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 419;

5 aus 4-Trifluormethyl-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid

4-{3-[(4-Trifluormethyl-benzolsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 431;

10 aus 4-Pentyl-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid

4-{3-[(4-Pentyl-benzolsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 433;

15 aus N-Methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-1-naphthylsulfonamid

4-{3-[(1-Naphthylsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 413;

20 aus 6-Chlor-N-Butyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-2-naphthyl-sulfonamid

4-{3-[(6-Chlor-2-naphthyl-sulfonyl)-butyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin;

25 aus N-Butyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-4-biphenylyl-sulfonamid

4-{3-[(4-Biphenylylsulfonyl)-butyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin;

30 aus N-Butyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-2-naphthyl-sulfonamid

4-{3-[(2-Naphthylsulfonyl)-butyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin;

35 aus N-Methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-(7-methoxy-2-naphthyl)-sulfonamid

4-{3-[(7-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 443;

5 aus N-Methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-(6-methoxy-2-naphthyl)-sulfonamid

4-{3-[(6-Methoxy-2-naphthylsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 443;

### 10 Beispiel 11

Eine Lösung von 10,9 g 3-(4-Cyanphenyl)-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on ("F"), 5,9 g 3-Cyanphenol, 26,2 g Triphenylphosphin und 13,1 g Diethylazodicarboxylat in 250 ml THF wird 4 Stunden unter Schutzgasatmosphäre gerührt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 3-(4-Cyanphenyl)-5-[(3-cyanphenoxy)-methyl]-oxazolidin-2-on.

15

Eine Lösung von 8,5 g der Dicyanverbindung, 5,5 g Hydroxylammoniumchlorid und 11,2 g Natriumcarbonat in 130 ml DMF wird 3 Stunden bei 60° gerührt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 3-(4-N-Hydroxyamidino-phenyl)-5-[(3-N-hydroxyamidino-phenoxy)-methyl]-oxazolidin-2-on.

20

Analog Beispiel 2 erhält man daraus durch Hydrierung die Verbindung 3-(4-Amidino-phenyl)-5-[(3-amidino-phenoxy)-methyl]-oxazolidin-2-on, Diacetat, F. 159-160°, FAB 354.

25

Analog erhält man durch Umsetzung von "F"

mit 4'-Hydroxy-biphenyl-4-carbonitril, Reaktion mit Hydroxylammoniumchlorid und Reduktion die Verbindung

30

3-(4-Amidino-phenyl)-5-[(4'-amidino-4-biphenylyl-oxy)-methyl]-oxazolidin-2-on, Diacetat, F. 214-224°;

mit 4-Cyanphenol, Reaktion mit Hydroxylammoniumchlorid und Reduktion die Verbindung

35

3-(4-Amidino-phenyl)-5-[(4-amidino-phenoxy)-methyl]-oxazolidin-2-on, Diacetat, F. 164° (Zersetzung);

mit 4-Cyan-N-(ethoxycarbonyl)-benzolsulfonamid die Verbindung  
N-[3-(4-Cyanphenyl)-2-oxo-oxazolidon-5-ylmethyl]-N-ethoxycarbonyl-  
4-cyan-benzolsulfonamid, Diacetat, FAB 489.

5

#### Beispiel 12

10

Eine Lösung von 400 mg {3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-yl}-methansulfonsäuremethylester, 240 mg Phenylpiperazin und 120 mg Natriumhydrogencarbonat in 10 ml Acetonitril wird 18 Stunden bei 80° erhitzt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-(4-phenyl-piperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-2-on.

15

Durch Hydrierung analog Beispiel 2 erhält man daraus  
4-[2-Oxo-5-(4-phenyl-piperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 380.

20

Analog erhält man durch Umsetzung von "A" mit 5-Brommethylbenzo[2,1,3]-thiadiazol die Verbindung  
3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(benzo[2,1,3]-thiadiazol-5-ylmethyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on.

25

Durch Hydrierung analog Beispiel 2 erhält man daraus  
4-{2-Oxo-5-[4-(benzo[2,1,3]-thiadiazol-5-ylmethyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 512.

30

Analog erhält man durch Umsetzung von {3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-yl}-methansulfonsäuremethylester  
mit 2-Piperazin-1-yl-pyrimidin  
3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(pyrimidin-2-yl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on,

35

mit Benzylpiperazin

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-benzyl-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on,

mit (Benzo[2,1,3]-thiadiazol-5-yl)-piperazin

5        3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(benzo[2,1,3]-thiadiazol-5-yl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on.

Analog Beispiel 3 und 4 erhält man durch Spaltung des Oxazolidinon- und des Oxadiazolrings

10

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(pyrimidin-2-yl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on

4-[2-Hydroxy-3-(4-pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 356;

15

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-benzyl-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on

4-[2-Hydroxy-3-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 368;

20

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(benzo[2,1,3]-thiadiazol-5-yl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on

4-[2-Hydroxy-3-(4-(benzo[2,1,3]-thiadiazol-5-yl)-piperazin-1-yl)-propylamino]-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 412.

25

aus 4-[3-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3,5-dimethoxybenzyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on

4-{2-Hydroxy-3-[4-(3,5-dimethoxybenzyl)-piperazin-1-yl]-propylamino}-benzamidin, FAB 428.

30

Analog erhält man durch Umsetzung von {3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-yl}-methansulfonsäuremethylester mit 4-Piperazin-1-yl-pyridin

35        3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(pyridin-4-yl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on, das durch Hydrierung in

3-{2-Oxo-5-[4-(pyridin-4-yl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 381, F. 152-165 (Zers.), überführt wird.

### Beispiel 13

5

Eine Lösung von 200 mg "A" und 66 mg Butylisocyanat in 10 ml Dichlormethan wird 4 Stunden gerührt. Man gibt 400 mg Aminomethylpolystyrol dazu und rührt weitere 12 Stunden. Man entfernt das Polystyrol und das Lösungsmittel und erhält nach üblicher Aufarbeitung 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-(4-butylaminocarbonyl-piperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-2-on.

10

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

15

mit Cyclohexylisocyanat

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(cyclohexylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 4-Methoxyphenylisocyanat

20

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-{4-[N-(4-methoxyphenyl)-aminocarbonyl]-piperazin-1-ylmethyl}-oxazolidin-2-on;

mit 4-Trifluormethylphenylisocyanat

25

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-{4-[N-(4-trifluormethylphenyl)-aminocarbonyl]-piperazin-1-ylmethyl}-oxazolidin-2-on;

mit 4-Chlorphenylisocyanat

30

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-{4-[N-(4-chlorphenyl)-aminocarbonyl]-piperazin-1-ylmethyl}-oxazolidin-2-on;

mit 3-Ethoxycarbonylphenylisocyanat

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-{4-[N-(3-ethoxycarbonylphenyl)-aminocarbonyl]-piperazin-1-ylmethyl}-oxazolidin-2-on;

35

mit 1-Naphthylisocyanat

3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(naphth-1-yl-aminocarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on.

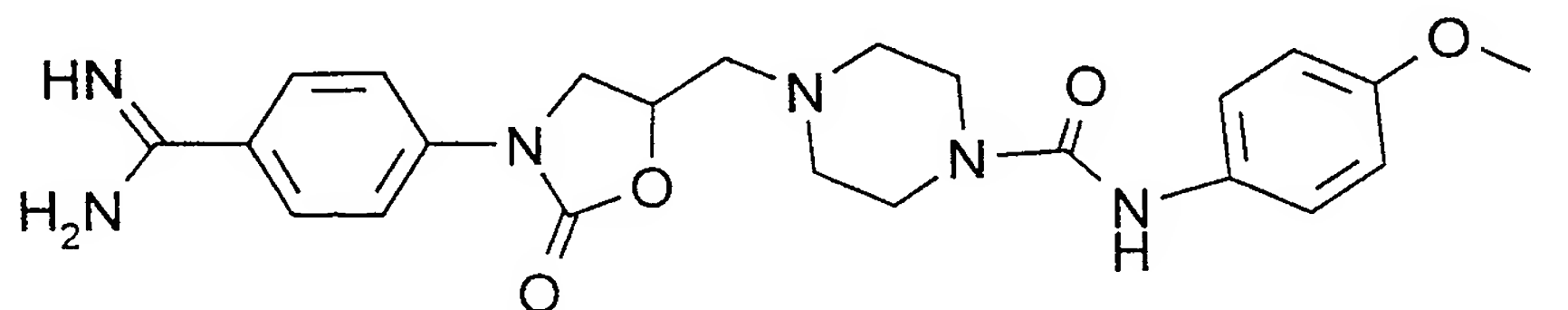
Durch Hydrierung analog Beispiel 2 erhält man

5

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-{4-[N-(4-methoxyphenyl)-aminocarbonyl]-piperazin-1-ylmethyl}-oxazolidin-2-on

4-{2-Oxo-5-{4-[N-(4-methoxyphenyl)-aminocarbonyl]-piperazin-1-ylmethyl}-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 453

10



15

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-{4-[N-(4-trifluormethylphenyl)-aminocarbonyl]-piperazin-1-ylmethyl}-oxazolidin-2-on

4-{2-Oxo-5-{4-[N-(4-trifluormethylphenyl)-aminocarbonyl]-piperazin-1-ylmethyl}-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 473;

20

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-{4-[N-(4-chlorphenyl)-aminocarbonyl]-piperazin-1-ylmethyl}-oxazolidin-2-on

4-{2-Oxo-5-{4-[N-(4-chlorphenyl)-aminocarbonyl]-piperazin-1-ylmethyl}-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 457;

25

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-(4-butylaminocarbonyl-piperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-2-on

4-{2-Oxo-5-(4-butylaminocarbonyl-piperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 403;

30

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-{4-[N-(3-ethoxycarbonylphenyl)-aminocarbonyl]-piperazin-1-ylmethyl}-oxazolidin-2-on

4-{2-Oxo-5-{4-[N-(3-ethoxycarbonylphenyl)-aminocarbonyl]-piperazin-1-ylmethyl}-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 495;

35



aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(naphth-1-yl-aminocarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on

4-{2-Oxo-5-[4-(naphth-1-yl-aminocarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 403.

5

Analog Beispiel 3 und 4 erhält man

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-(4-butylaminocarbonyl-piperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-2-on

10

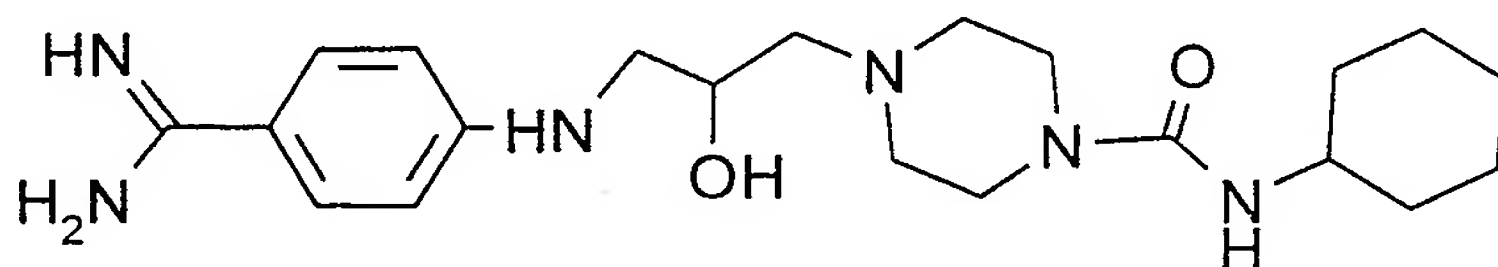
4-[3-(4-Butylaminocarbonyl-piperazin-1-yl)-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 377;

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(cyclohexyl-aminocarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on

15

4-[3-(4-Cyclohexylaminocarbonyl-piperazin-1-yl)-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 403

20



#### Beispiel 14

25

Eine Lösung von 1 Äquivalent {3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-yl}-methansulfonsäuremethylester, 3 Äquivalenten Glycinbenzylester, Methansulfonat und 3 Äquivalenten Natriumhydrogencarbonat in Acetonitril wird 18 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält {{3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino}-essigsäurebenzylester ("G").

30

Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von "G" mit 6-Chlor-naphth-2-yl-sulfonylchlorid

{N-[6-Chlor-naphth-2-yl-sulfonyl],N-{3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino}-essigsäurebenzylester.

35

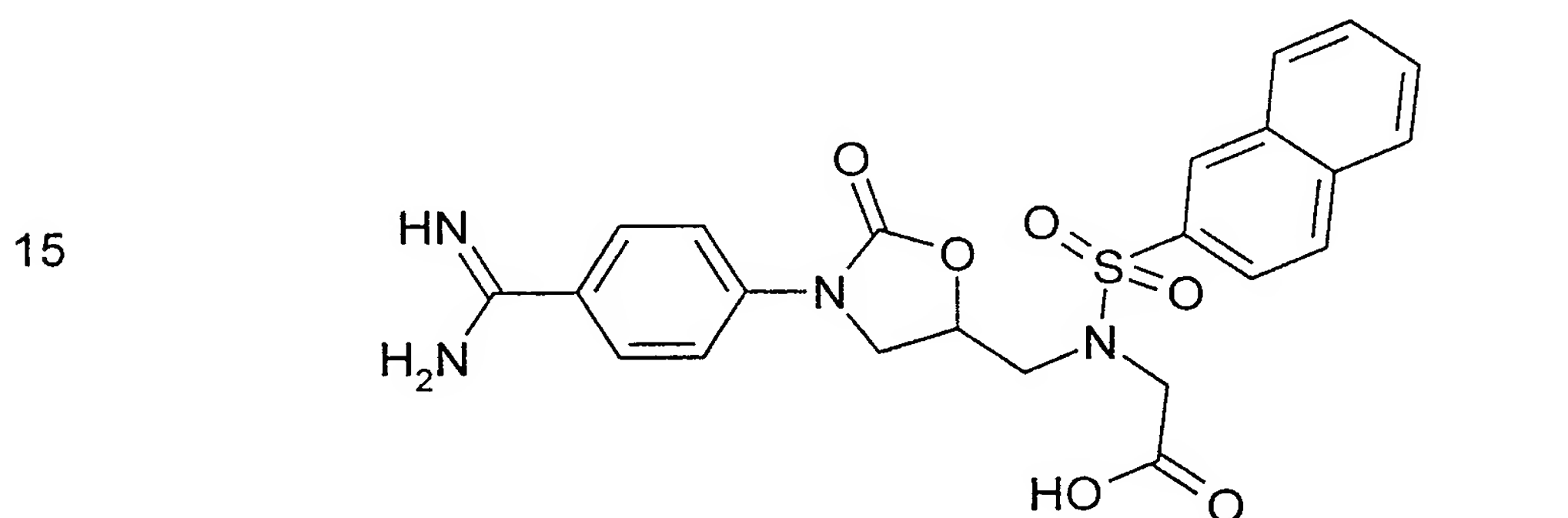
Durch Hydrierung analog Beispiel 2 erhält man daraus

{N-[6-Chlor-naphth-2-yl-sulfonyl],N-[3-(4-amidino-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-amino}-essigsäure, Acetat, FAB 517, sowie

5 {N-[6-Chlor-naphth-2-yl-sulfonyl],N-[3-(4-amidino-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-amino}-essigsäurebenzylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von "G" mit Naphth-2-ylsulfonylchlorid und anschließender Hydrierung

10 {N-[Naphth-2-yl-sulfonyl],N-[3-(4-amidino-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-amino}-essigsäure, Acetat, FAB 483



20 mit 4-Methoxy-benzolsulfonylchlorid und anschließender Hydrierung  
 {N-[4-Methoxy-benzolsulfonyl],N-[3-(4-amidino-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-amino}-essigsäure, Acetat, FAB 453;

mit Phenylvinylsulfonylchlorid und anschließender Hydrierung  
 25 {N-[Phenylvinylsulfonyl],N-[3-(4-amidino-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-amino}-essigsäurebenzylester, Acetat, FAB 549;

mit 4-Biphenylsulfonylchlorid und anschließender Hydrierung  
 30 {N-[4-Biphenylsulfonyl],N-[3-(4-amidino-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-amino}-essigsäure, Acetat, FAB 509;

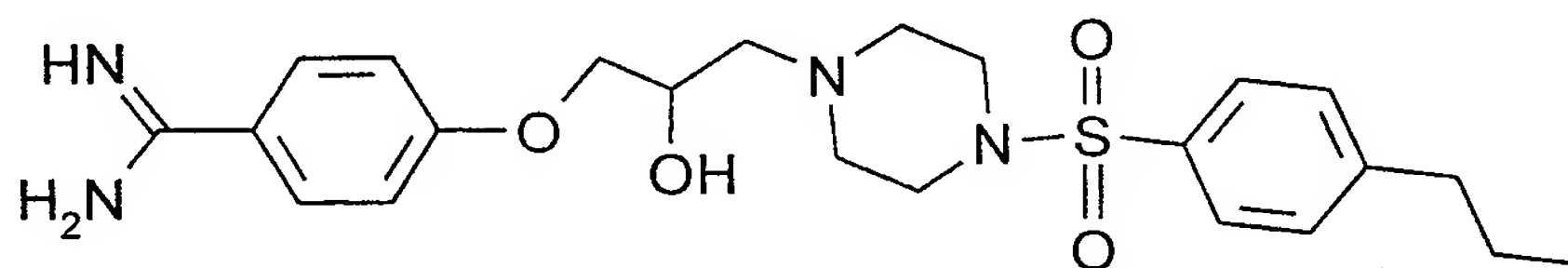
mit 4-Propyl-benzolsulfonylchlorid und anschließender Hydrierung  
 {N-[4-Propyl-benzolsulfonyl],N-[3-(4-amidino-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-amino}-essigsäurebenzylester, Acetat, FAB 565.

35

Beispiel 15

Eine Lösung von 4-Oxiranylmethoxy-benzonitril und BOC-Piperazin in Methanol wird 4 Stunden unter Rückfluß gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 4-[2-Hydroxy-3-(4-BOC-piperazin-1-yl)-propoxy]-benzonitril. Die anschließende Umsetzung mit Hydroxylaminhydrochlorid ergibt N-Hydroxy-4-[2-hydroxy-3-(4-BOC-piperazin-1-yl)-propoxy]-benzamidin. Durch anschließende Acylierung mit Acetanhydrid erhält man 2-Acetoxy-1-(4-BOC-piperazin-1-yl)-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenoxy]-propan. Nach Abspaltung der BOC-Gruppe mit HCl in Dioxan ergibt die Umsetzung mit 4-Propylphenylsulfonylchlorid die Verbindung 2-Acetoxy-1-[4-(4-propylphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenoxy]-propan.

Durch Umsetzung analog Beispiel 3 und 4 erhält man die Verbindung 4-{2-Hydroxy-3-[4-(4-propylphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propoxy}-benzamidin



Analog werden die nachstehenden Verbindungen erhalten

3-{2-Hydroxy-3-[4-(4-biphenylcarbonyl)-piperazin-1-yl]-propoxy}-benzamidin, Acetat, FAB 459;

3-{2-Hydroxy-3-[4-(6-chlor-2-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propoxy}-benzamidin, Acetat, FAB 503;

3-{2-Hydroxy-3-[4-(2-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propoxy}-benzamidin, Acetat, FAB 469;

3-{2-Hydroxy-3-[4-(4-propylphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propoxy}-benzamidin, Acetat, FAB 461;

3-{2-Hydroxy-3-[4-(4-isopropylphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propoxy}-benzamidin, Acetat, FAB 461;

5 3-{2-Hydroxy-3-[4-(4-methoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propoxy}-benzamidin, Acetat, FAB 449;

3-{2-Hydroxy-3-[4-(4-butylphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propoxy}-benzamidin, Acetat, FAB 399;

10 3-{2-Hydroxy-3-[4-benzoyl-piperazin-1-yl]-propoxy}-benzamidin, Acetat, FAB 383;

15 3-{2-Hydroxy-3-[4-(7-methoxy-2-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propoxy}-benzamidin, Acetat, FAB 499;

3-{2-Hydroxy-3-[4-(3,5-dimethoxybenzyl)-piperazin-1-yl]-propoxy}-benzamidin, Acetat, FAB 429;

20 3-{2-Hydroxy-3-[4-(4-biphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propoxy}-benzamidin, Diacetat, FAB 495;

3-{2-Hydroxy-3-[4-(naphth-2-ylmethyl)-piperazin-1-yl]-propoxy}-benzamidin, Diacetat, FAB 419;

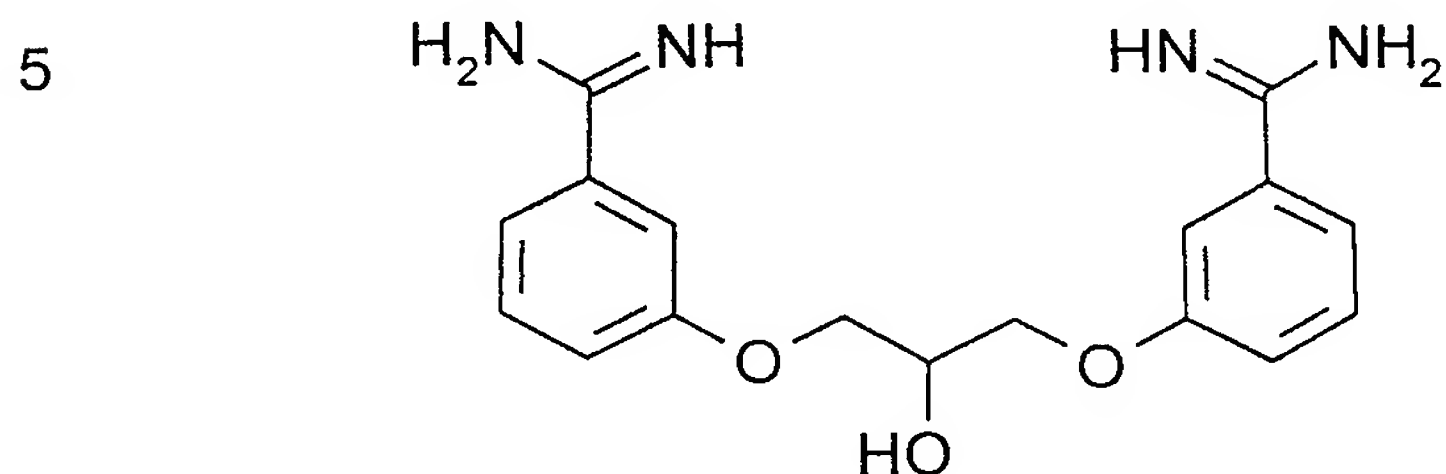
25 3-{2-Hydroxy-3-[4-(2-naphthylcarbonyl)-piperazin-1-yl]-propoxy}-benzamidin, Diacetat, FAB 433;

30 3-{2-Hydroxy-3-[4-(biphenyl-4-ylmethyl)-piperazin-1-yl]-propoxy}-benzamidin, Diacetat, FAB 445;

#### Beispiel 16

35 10,0 g 3-Oxiranylmethoxy-benzonitril ("H") und 7,1 g 3-Cyanphenol werden zusammen mit 173 mg Cäsiumfluorid bei 130° geschmolzen. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 11,8 g 1,3-Bis-(3-Cyan-phenoxy)-2-hydroxypropan. Die anschließende Umsetzung mit Hydroxylammoniumchlorid er-

gibt 1,3-Bis-[3-(N-hydroxyamidino)-phenoxy]-2-hydroxypropan. Durch Hydrierung analog Beispiel 2 erhält man 1,3-Bis-(3-amidino-phenoxy)-2-hydroxypropan, Diacetat, FAB 329



Analog erhält man die Verbindungen

1,3-Bis-(4-amidino-phenoxy)-2-hydroxypropan, Diacetat, FAB 329  
und  
15 1-(3-amidino-phenoxy)-3-(4-amidino-phenoxy)-2-hydroxypropan,  
Diacetat, FAB 329.

20 Analog erhält man durch Umsetzung von "H" mit den nachstehenden Phenolen

4-Chlorphenol,  
4-Methylphenol,  
Phenol,  
25 4-Methoxyphenol,  
4-Cyclohexylphenol

und anschließender Reaktion mit Hydroxylammoniumchlorid sowie Hydrierung

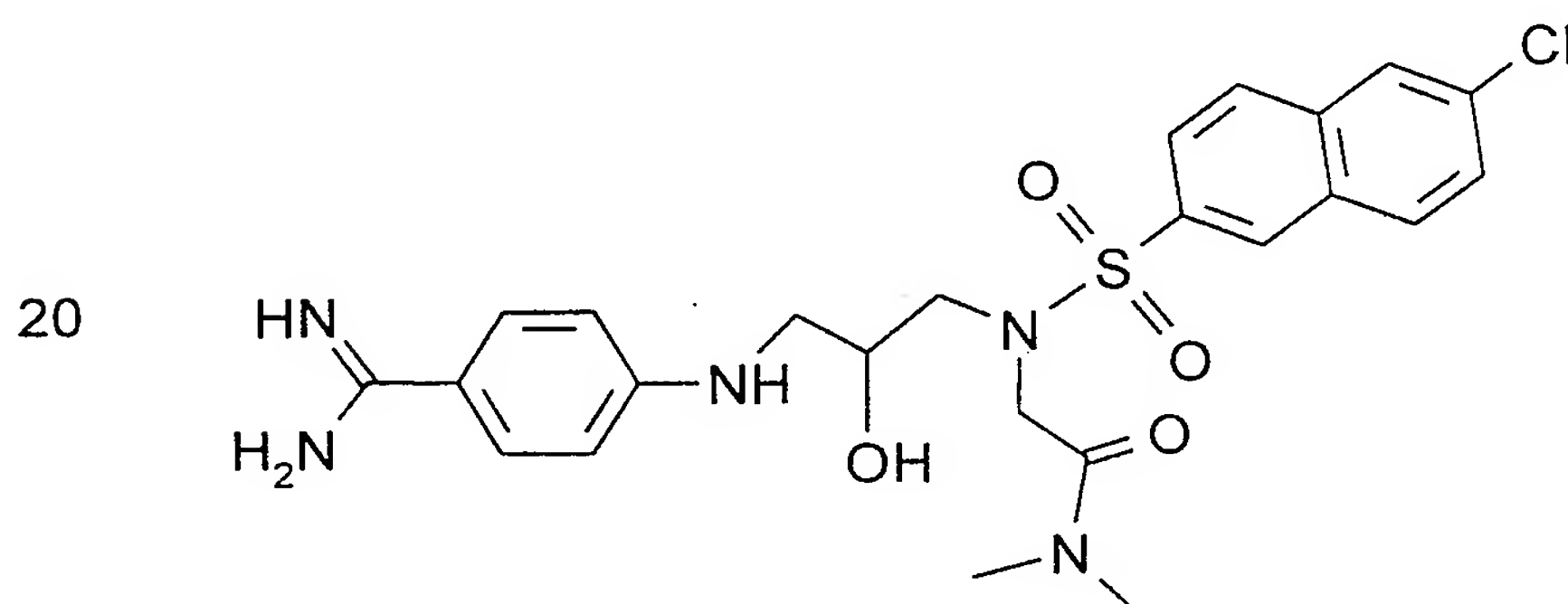
30 die nachstehenden Verbindungen

1-(3-Amidinophenoxy)-2-hydroxy-3-(4-chlorphenoxy)-propan,  
1-(3-Amidinophenoxy)-2-hydroxy-3-(4-methylphenoxy)-propan,  
1-(3-Amidinophenoxy)-2-hydroxy-3-phenoxy-propan,  
35 1-(3-Amidinophenoxy)-2-hydroxy-3-(4-methoxyphenoxy)-propan,  
1-(3-Amidinophenoxy)-2-hydroxy-3-(4-cyclohexylphenoxy)-propan.

Beispiel 17

5 Eine Lösung von 1 Äquivalent N-{3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-(6-chlor-2-naphthyl)-sulfonamid ("I")  
 [erhältlich durch Umsetzung von 5-Aminomethyl-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-oxazolidin-2-on mit 6-Chlor-2-naphthylsulfonylchlorid], je 1,1 Äquivalent N,N'-Dimethyl-chloracetamid und Cäsiumcarbonat in DMF wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man arbeitet wie  
 10 üblich auf und erhält 2-((6-Chlor-2-naphthylsulfonyl)-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-N,N'-dimethylacetamid.

Analog Beispiel 3 und 4 erhält man daraus die Verbindung 2-[[3-(4-Amidino-phenylamino)-2-hydroxy-propyl]-(6-chlor-2-naphthylsulfonyl)-amino]-N,N'-dimethyl-acetamid  
 15



25 Analog erhält man durch Umsetzung von "I" mit

N,N'-Diethyl-chloracetamid,  
 N,N'-Dipropyl-chloracetamid,  
 N-Phenyl-chloracetamid,  
 30 N,N'-Diphenyl-chloracetamid und  
 Chloressigsäureethylester

und anschließender Spaltung des Oxazolidinon- und des Oxadiazolrings  
 analog Beispiel 3 und 4 die Verbindungen

35

2-[[3-(4-Amidino-phenylamino)-2-hydroxy-propyl]-(6-chlor-2-naphthylsulfonyl)-amino]-N,N'-diethyl-acetamid,

5 2-[[3-(4-Amidino-phenylamino)-2-hydroxy-propyl]-(6-chlor-2-naphthylsulfonyl)-amino]-N,N'-dipropyl-acetamid,

2-[[3-(4-Amidino-phenylamino)-2-hydroxy-propyl]-(6-chlor-2-naphthylsulfonyl)-amino]-N-phenyl-acetamid,

10 2-[[3-(4-Amidino-phenylamino)-2-hydroxy-propyl]-(6-chlor-2-naphthylsulfonyl)-amino]-N,N'-diphenyl-acetamid und

2-[[3-(4-Amidino-phenylamino)-2-hydroxy-propyl]-(6-chlor-2-naphthylsulfonyl)-amino]-essigsäure, Acetat, FAB 491.

15

Analog erhält man durch Umsetzung von N-{3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-(4-isopropylphenyl)-sulfonamid mit

20 N,N'-Dimethyl-chloracetamid,

N,N'-Diethyl-chloracetamid,

N,N'-Dipropyl-chloracetamid,

N-Phenyl-chloracetamid,

N,N'-Diphenyl-chloracetamid,

25 Benzylbromid,

Iodbutan,

4-Chlormethyl-2-methylthiazol,

4-Methoxybenzylbromid,

Chloressigsäureethylester,

30 4-Chlorbuttersäureethylester,

3-Chlormethylbenzoesäureethylester,

4-Chlormethylbenzoesäureethylester,

3,5-Dimethoxybenzylbromid,

4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-benzylbromid,

35 3-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-benzylbromid und

2-Fluorbenzylbromid



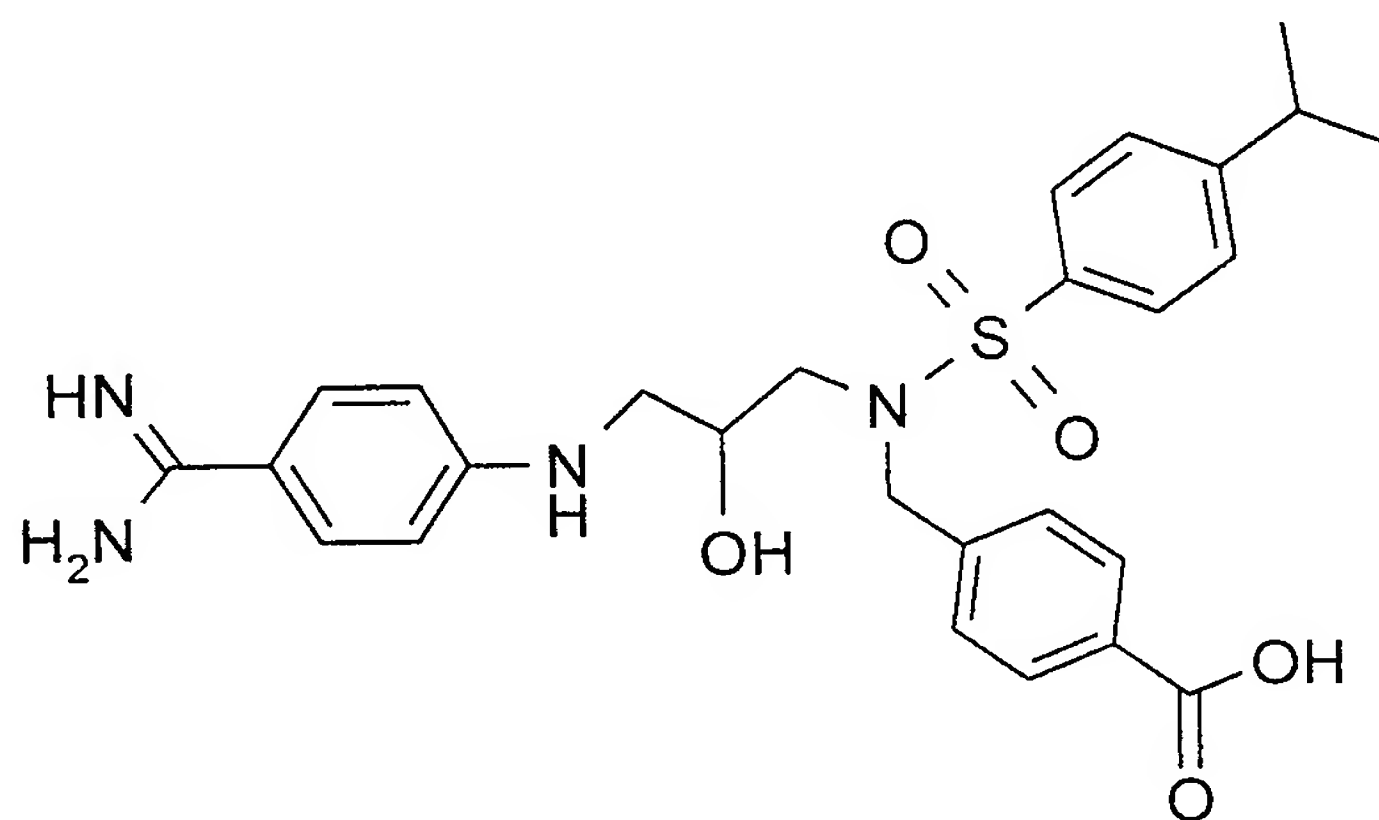
und anschließender Spaltung des Oxazolidinon- und des Oxadiazolrings analog Beispiel 3 und 4 die Verbindungen

- 5            2-[[3-(4-Amidino-phenylamino)-2-hydroxy-propyl]-(4-isopropylsulfonyl)-amino]-N,N'-dimethyl-acetamid,
- 2-[[3-(4-Amidino-phenylamino)-2-hydroxy-propyl]-(4-isopropylsulfonyl)-amino]-N,N'-diethyl-acetamid,
- 10           2-[[3-(4-Amidino-phenylamino)-2-hydroxy-propyl]-(4-isopropylsulfonyl)-amino]-N,N'-dipropyl-acetamid,
- 2-[[3-(4-Amidino-phenylamino)-2-hydroxy-propyl]-(4-isopropylsulfonyl)-amino]-N-phenyl-acetamid,
- 15           2-[[3-(4-Amidino-phenylamino)-2-hydroxy-propyl]-(4-isopropylsulfonyl)-amino]-N,N'-diphenyl-acetamid,
- 4-[(2-Hydroxy)-3-[(4-isopropyl-benzolsulfonyl)-benzyl-amino]-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 481,
- 20           4-[(2-Hydroxy)-3-[(4-isopropyl-benzolsulfonyl)-butyl-amino]-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 447,
- 25           4-[(2-Hydroxy)-3-[(4-isopropyl-benzolsulfonyl)-(2-methylthiazol-4-ylmethyl)-amino]-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 502,
- 4-[(2-Hydroxy)-3-[(4-isopropyl-benzolsulfonyl)-(4-methoxybenzyl)-amino]-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 511,
- 30           2-[[3-(4-Amidino-phenylamino)-2-hydroxy-propyl]-(4-isopropylbenzolsulfonyl)-amino]-essigsäure, Acetat, FAB 449,
- 4-[[3-(4-Amidino-phenylamino)-2-hydroxy-propyl]-(4-isopropylbenzolsulfonyl)-amino]-buttersäure, Diacetat, FAB 477,
- 35

3-{[[[3-(4-Amidino-phenylamino)-2-hydroxy-propyl]-(4-isopropylbenzol-sulfonyl)-amino]-methyl}-benzoesäure, Diacetat, FAB 525,

5 4-{[[[3-(4-Amidino-phenylamino)-2-hydroxy-propyl]-(4-isopropylbenzol-sulfonyl)-amino]-methyl}-benzoesäure, Diacetat, FAB 525

10



15

4-{(2-Hydroxy)-3-[(4-isopropyl-benzolsulfonyl)-(3,5-dimethoxybenzyl)-amino]-propylamino}-benzamidin, Diacetat, FAB 541,

20

4-{(2-Hydroxy)-3-[(4-isopropyl-benzolsulfonyl)-(4-amidinobenzyl)-amino]-propylamino}-benzamidin, Triacetat, FAB 523,

25

4-{(2-Hydroxy)-3-[(4-isopropyl-benzolsulfonyl)-(3-amidinobenzyl)-amino]-propylamino}-benzamidin, Triacetat, FAB 523 und

4-{(2-Hydroxy)-3-[(4-isopropyl-benzolsulfonyl)-(2-fluorbenzyl)-amino]-propylamino}-benzamidin, Diacetat, FAB 499.

30

Analog erhält man durch Umsetzung von "I" mit

Iodethan,

Benzylbromid,

4-Methoxybenzylbromid,

35

2-Brommethyl-naphthalin,

4-Chlormethyl-2-methylthiazol und

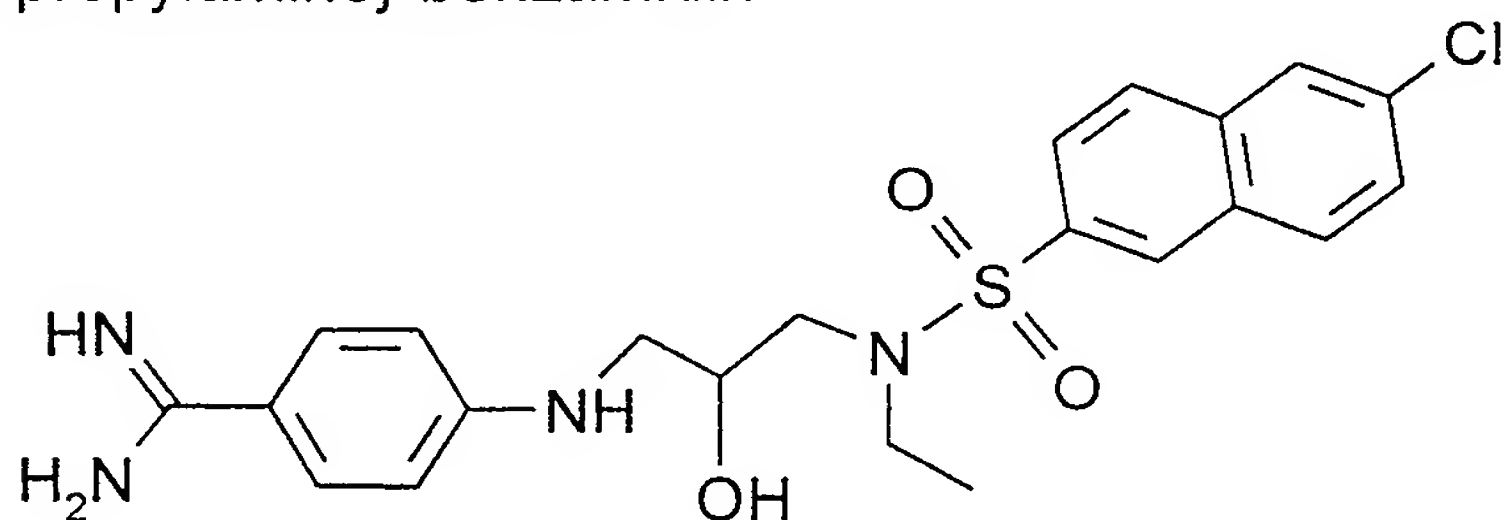
## 4-Methoxybenzylchlorid

und anschließender Spaltung des Oxazolidinon- und des Oxadiazolrings analog Beispiel 3 und 4 die Verbindungen

5

4-{3-[(6-Chlor-2-naphthylsulfonyl)-ethyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin

10



15

4-{3-[(6-Chlor-2-naphthylsulfonyl)-benzyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin,

4-{3-[(6-Chlor-2-naphthylsulfonyl)-(4-methoxybenzyl)-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin,

20

4-{3-[(6-Chlor-2-naphthylsulfonyl)-(naphth-2-ylmethyl)-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin,

4-{3-[(6-Chlor-2-naphthylsulfonyl)-(2-methylthiazol-4-ylmethyl)-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Diacetat, FAB 544 und

4-{3-[(6-Chlor-2-naphthylsulfonyl)-(4-methoxybenzyl)-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Diacetat, FAB 553.

25

Analog erhält man durch Umsetzung von N-{3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl)-(4-methoxyphenyl)-sulfonamid mit Iodbutan und anschließender Spaltung des Oxazolidinon- und des Oxadiazolrings analog Beispiel 3 und 4 die Verbindung

30

4-{3-[(4-Methoxyphenylsulfonyl)-butyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 435.

35

Analog erhält man durch Umsetzung von N-{3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl)-(2-naphthyl)-sulfonamid mit

Iodbutan und  
Iodethan

5 und anschließender Spaltung des Oxazolidinon- und des Oxadiazolrings  
analog Beispiel 3 und 4 die Verbindungen

4-{3-[(2-Naphthylsulfonyl)-butyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-  
benzamidin, Acetat, FAB 455 und

10

4-{3-[(2-Naphthylsulfonyl)-ethyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-  
benzamidin, Acetat, FAB 427.

Beispiel 18

15

Analog zu Beispiel 11 erhält man aus den entsprechenden Cyanderivaten  
durch Umsetzung mit Hydroxylammoniumchlorid nachstehende Verbin-  
dungen

20

3-(3-N-Hydroxyamidino-phenyl)-5-[(4-N-hydroxyamidino-phenoxy)-  
methyl]-oxazolidin-2-on, F. 201-205°,

3-(3-N-Hydroxyamidino-phenyl)-5-[(3-N-hydroxyamidino-phenoxy)-  
methyl]-oxazolidin-2-on,

25

3-(4-N-Hydroxyamidino-phenyl)-5-[(3-N-hydroxyamidino-benzyloxy)-  
methyl]-oxazolidin-2-on,

30

3-(3-N-Hydroxyamidino-phenyl)-5-[(3-N-hydroxyamidino-benzyloxy)-  
methyl]-oxazolidin-2-on.

Analog Beispiel 2 erhält man daraus durch Hydrierung die Verbindungen

35

3-(3-Amidino-phenyl)-5-[(4-amidino-phenoxy)-methyl]-oxazolidin-2-  
on, Diacetat, F. 150-166° (Zersetzung), FAB 354;

3-(3-Amidino-phenyl)-5-[(3-amidino-phenoxy)-methyl]-oxazolidin-2-on, Diacetat, F. 312-318°;

5 3-(4-Amidino-phenyl)-5-[(3-amidino-benzyloxy)-methyl]-oxazolidin-2-on, Triacetat, F. 189-205° (Zers.), FAB 368;

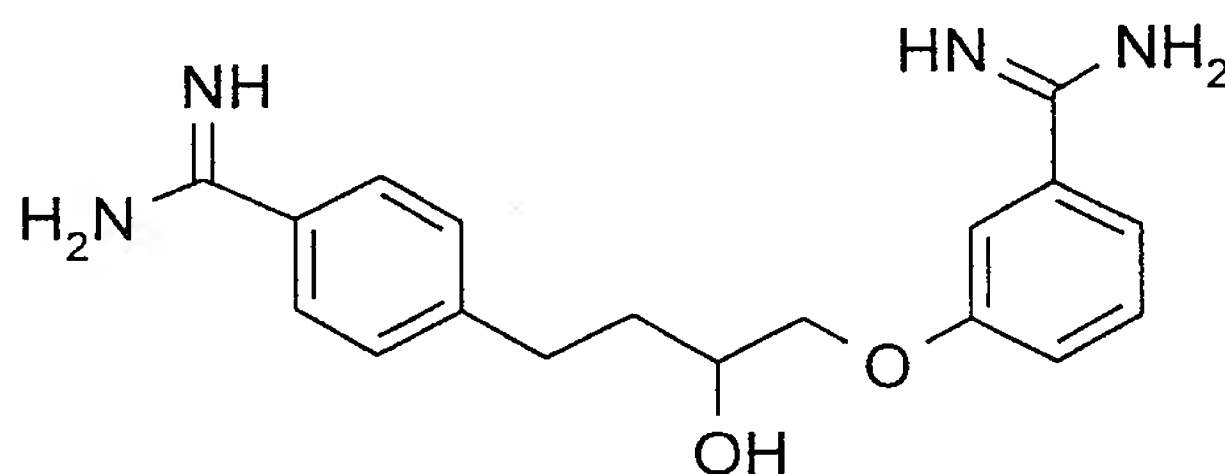
3-(3-Amidino-phenyl)-5-[(3-amidino-benzyloxy)-methyl]-oxazolidin-2-on, Triacetat, F. 204-222° (Zers.), FAB 368.

10 Beispiel 19

Analog Beispiel 16 erhält man durch Umsetzung von 4-Oxiranylethylbenzonitril und 3-Cyanphenol, anschließender Umsetzung mit Hydroxylammoniumchlorid und Hydrierung die Verbindung 4-[3-Hydroxy-4-(3-amidino-phenoxy)-butyl]-benzamidin, Diacetat, FAB 327

15

20



25

Beispiel 20

30

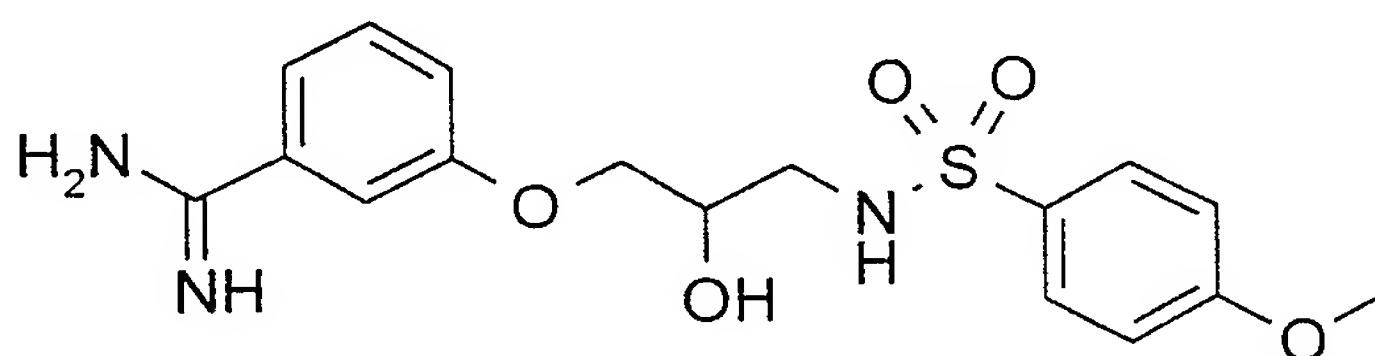
Unter Stickstoff wird 10,0 g 3-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenol in 50 ml DMF gegeben und anschließend bei 0° 2,6 g Natriumhydrid zugegeben. Man fügt 5,1 ml Epibromhydrin hinzu und rührt 24 Stunden bei Raumtemperatur nach. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 5-Methyl-3-(3-oxiranylmethoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol.

35

8,0 g der Oxiranylverbindung wird in 400 ml Methanol gelöst und 6 Stunden NH<sub>3</sub>-Gas eingeleitet. Man rührt 16 Stunden nach und erhält nach Entfernen des Lösungsmittels 1-Amino-3-[3-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenoxy]-propan-2-ol ("AB").

500 mg "AB" und 434 mg 4-Methoxyphenylsulfonylchlorid werden zusammen mit 2,0 g polymerem DMAP (1,6 mmol Dimethylaminopyridin /g Harz) in 5 ml Pyridin 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Harz wird abfiltriert und das Filtrat wie üblich aufgearbeitet und man erhält N-{2-Hydroxy-3-[3-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenoxy]-propyl}-4-methoxybenzolsulfonamid.

Durch Hydrierung analog Beispiel 2 erhält man daraus die Verbindung  
3-[2-Hydroxy-3-(4-methoxy-benzolsulfonylamino)-propoxy]-benzamidin, Acetat, FAB 380



Analog erhält man durch Umsetzung von "AB" mit

4-Isopropylphenylsulfonylchlorid,  
2-Naphthylsulfonylchlorid,  
6-Chlor-2-naphthylsulfonylchlorid,  
7-Methoxy-2-naphthylsulfonylchlorid

und anschließender Hydrierung

die nachstehenden Verbindungen

3-[2-Hydroxy-3-(4-isopropyl-benzolsulfonylamino)-propoxy]-benzamidin, Acetat, FAB 392;

3-[2-Hydroxy-3-(2-naphthylsulfonylamino)-propoxy]-benzamidin, Acetat, FAB 400;

3-[2-Hydroxy-3-(6-chlor-2-naphthylsulfonylamino)-propoxy]-benzamidin, Acetat, FAB 434;

3-[2-Hydroxy-3-(7-methoxy-2-naphthylsulfonylamino)-propoxy]-benzamidin, Acetat, FAB 430.

Analog erhält durch Umsetzung von 1-Amino-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenoxy]-propan-2-ol

- 5 mit 4-Methoxyphenylsulfonylchlorid,  
4-Isopropylphenylsulfonylchlorid,  
2-Naphthylsulfonylchlorid,  
6-Chlor-2-naphthylsulfonylchlorid,  
7-Methoxy-2-naphthylsulfonylchlorid

10

und anschließender Hydrierung

die nachstehenden Verbindungen

15

4-[2-Hydroxy-3-(4-methoxy-benzolsulfonylamino)-propoxy]-benzamidin, Acetat, FAB 380;

4-[2-Hydroxy-3-(4-isopropyl-benzolsulfonylamino)-propoxy]-benzamidin, Acetat, FAB 392;

20

4-[2-Hydroxy-3-(2-naphthylsulfonylamino)-propoxy]-benzamidin, Acetat, FAB 400;

4-[2-Hydroxy-3-(6-chlor-2-naphthylsulfonylamino)-propoxy]-benzamidin, Acetat, FAB 434;

4-[2-Hydroxy-3-(7-methoxy-2-naphthylsulfonylamino)-propoxy]-benzamidin, Acetat, FAB 430.

25

#### Beispiel 21

30

Man gibt 10,7 ml Natriummethylat (30 %ig in Methanol) zu 30 ml Methanol, fügt 4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-anilin unter Stickstoff dazu und rührt 10 Minuten bei 45° nach. Das Gemisch anschließend in eine Suspension aus 480 mg Paraformaldehyd und 20 ml Methanol gegeben und 2 Stunden bei 60° nachgerührt. Danach versetzt man mit 440 mg Natriumborhydrid und rührt 1 Stunde bei 60° nach. Das Gemisch wird anschließend noch zweimal mit je 1,44 g Paraformaldehyd, 3,1 g Natriummethylat und 220 mg Natriumborhydrid versetzt.

35



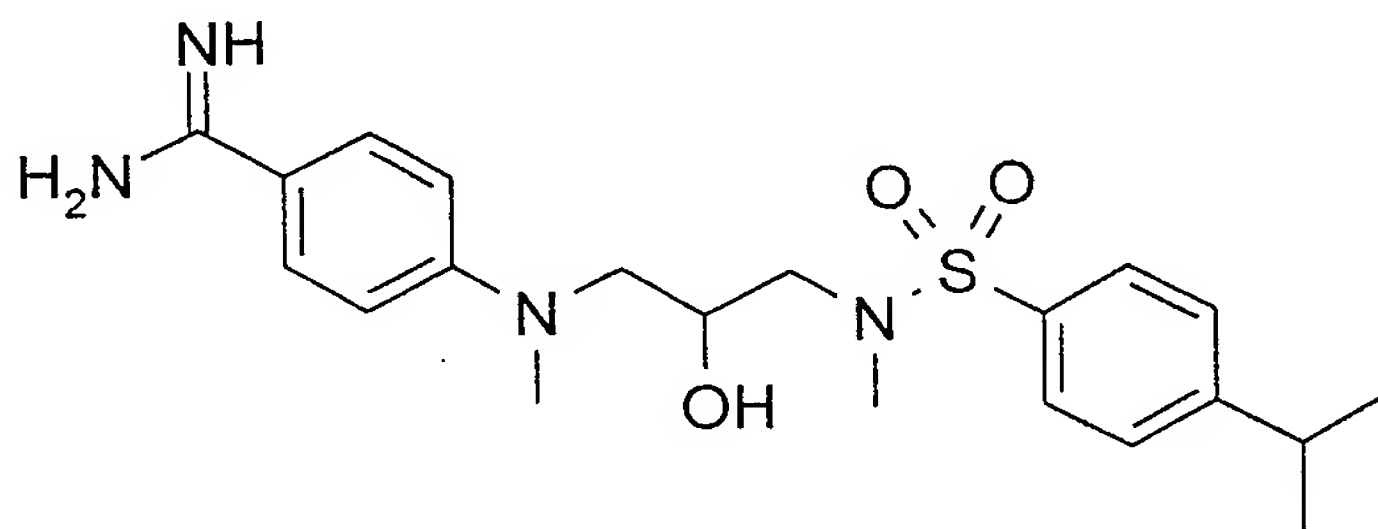
Nach Stunden wird mit 1N NaOH hydrolisiert und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält als Rohprodukt 1,93 g N-Methyl-4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-anilin.

Eine Lösung von 1,35 g g 4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-N-methyl-anilin und 1,0 ml Epichlorhydrin in 5 ml Ethanol und 3,5 ml Wasser wird 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 0,4 g N-Methyl-N-oxiranylmethyl-4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-anilin.

Eine Lösung von 0,39 g N-Methyl-N-oxiranylmethyl-4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-anilin und 30 ml Methylamin (33 %ig in Ethanol) in 10 ml Ethanol wird 15 Stunden bei 65° gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 0,44 g 1-Methylamino-3-{methyl-[4-[5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-amino}-propan-2-ol ("BC").

100 mg "BC" und 87 mg 4-Isopropylphenylsulfonylchlorid werden zusammen mit 300 mg polymerem DMAP (1,6 mmol Dimethylaminopyridin /g Harz) in 5 ml Dichlormethan 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Harz wird abfiltriert und das Filtrat wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 109 mg N-(2-Hydroxy-3-{methyl-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-amino}-propyl)-4-isopropyl-N-methyl-benzolsulfonamid.

Durch Hydrierung analog Beispiel 2 erhält man daraus die Verbindung 4-({2-Hydroxy-3-[(4-isopropyl-benzolsulfonyl)-N-methyl-amino]-propyl}-N-methyl-amino)-benzamidin, Acetat, FAB 419



Analog erhält man durch Umsetzung von "BC" mit 2-Naphthylsulfonylchlorid und anschließender Hydrierung die Verbindung

4-({2-Hydroxy-3-[(naphth-2-ylsulfonyl)-N-methyl-amino]-propyl}-N-methyl-amino)-benzamidin, Diacetat, FAB 427.

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

**Beispiel A: Injektionsgläser**

- 5 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

10

**Beispiel B: Suppositorien**

- Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

15

**Beispiel C: Lösung**

- Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

20

**Beispiel D: Salbe**

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

25

**Beispiel E: Tabletten**

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

30

35

**Beispiel F: Dragees**

5 Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

**Beispiel G: Kapseln**

10 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

**Beispiel H: Ampullen**

15 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

20

25

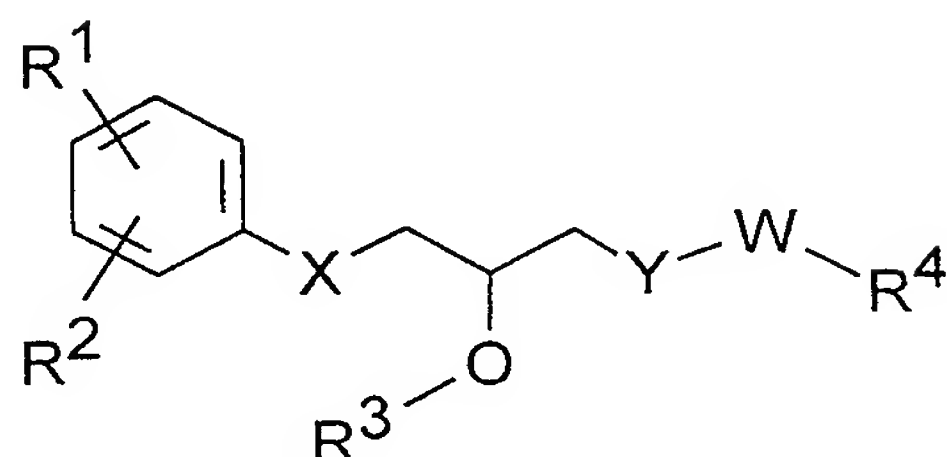
30

35

# Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel I

5



I

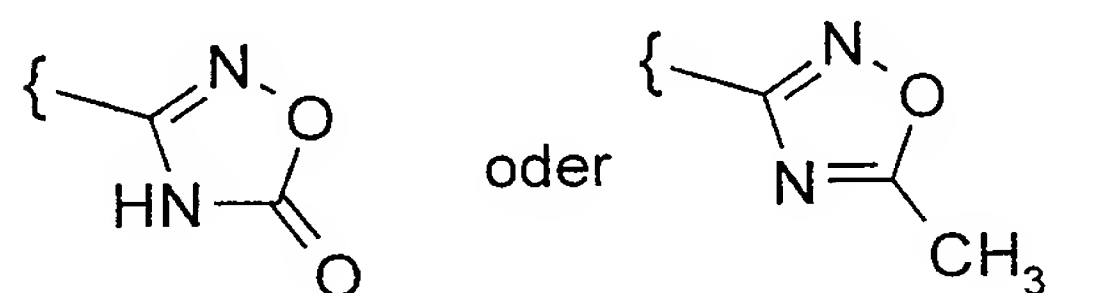
10

worin

$\text{R}^1$

$-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ , das auch einfach durch  $-\text{COA}$ ,  
 $-\text{CO}-[\text{C}(\text{R}^5)_2]_m-\text{Ar}$ ,  $-\text{COOA}$ ,  $-\text{OH}$  oder durch eine konven-  
tionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,

15



20

$\text{R}^2$

$\text{H}$ ,  $\text{A}$ ,  $\text{OR}^5$ ,  $\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{Hal}$ ,  $\text{NR}^5\text{COA}$ ,  $\text{NHCOAr}$ ,  
 $\text{NHSO}_2\text{A}$ ,  $\text{NHSO}_2\text{Ar}$ ,  $\text{COOR}^5$ ,  $\text{CON}(\text{R}^5)_2$ ,  
 $\text{CONHAr}$ ,  $\text{COR}^5$ ,  $\text{COAr}$ ,  $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$  oder  $\text{S}(\text{O})_n\text{Ar}$ ,

25

$\text{R}^3$

$\text{R}^5$  oder  $-\text{C}(\text{R}^5)_2]_m-\text{COOR}^5$ ,

$\text{R}^3$  und  $\text{X}$

zusammen auch  $-\text{CO}-\text{N}-$  unter Ausbildung eines 5-  
Rings, wobei  $\text{R}^3$   $-\text{C}=\text{O}$  und  $\text{X}$   $\text{N}$  bedeutet,

30

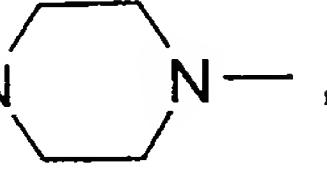
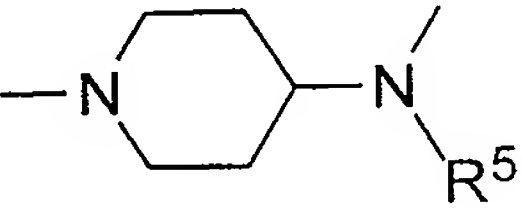
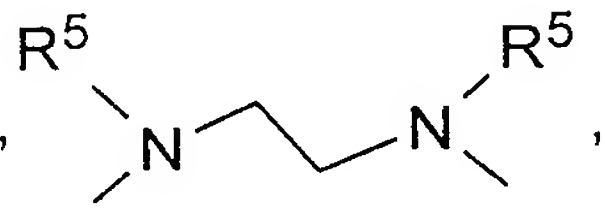
$\text{R}^4$

$\text{A}$ , Cycloalkyl,  $-\text{C}(\text{R}^5)_2]_m\text{Ar}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^5)_2]_m\text{Het}$  oder  
 $-\text{CR}^5=\text{CR}^5-\text{Ar}$ ,

35

$\text{R}^5$

$\text{H}$ ,  $\text{A}$  oder Benzyl,

	X	O, NR <sup>5</sup> oder CH <sub>2</sub> ,
5	Y	O, NR <sup>5</sup> , N[C(R <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>m</sub> -Ar, N[C(R <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>m</sub> -Het, N[C(R <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>m</sub> -COOR <sup>5</sup> ,  ,
10		 ,  ,
		N[C(R <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>m</sub> -CON(R <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> , N[C(R <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>m</sub> -CONR <sup>5</sup> Ar oder N[C(R <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>m</sub> -CONAr <sub>2</sub> ,
15	W	eine Bindung, -SO <sub>2</sub> -, -CO-, -COO- oder -CONR <sup>5</sup> -,
20	A	Alkyl mit 1-20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH <sub>2</sub> - Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CR <sup>5</sup> =CR <sup>5</sup> - Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
25	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R <sup>1</sup> , A, Ar', OR <sup>5</sup> , N(R <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> , CN, Hal, NHCOA, NHCOAr', NHCO <sub>2</sub> A, NHCO <sub>2</sub> Ar', COOR <sup>5</sup> , CON(R <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> , CONHAr', COR <sup>5</sup> , COAr', S(O) <sub>n</sub> A oder S(O) <sub>n</sub> Ar substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
30	Ar'	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R <sup>1</sup> , A, OR <sup>5</sup> , N(R <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> , CN, Hal, NHCOA, COOR <sup>5</sup> , CON(R <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> , COR <sup>5</sup> , oder S(O) <sub>n</sub> A substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
35		

- 5                    Het                ein- oder zweikerniges unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, Ar', OR<sup>5</sup>, COOR<sup>5</sup>, CN, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NHCOA, NHCOAr' und/oder Carbonylsauerstoff substituiertes gesättigtes oder ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem, welches eines, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält,
- 10                   Hal                F, Cl, Br oder I,  
                     m                0, 1, 2, 3 oder 4,  
                     n                0, 1 oder 2 bedeutet,
- 15                   sowie deren Salze.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1

- 20                   a)                4-{3-[4-(2,6-Dichlor-4-methoxy-benzolsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin;  
                     b)                4-{3-[(4-Isopropyl-benzolsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin  
                     c)                4-{3-[4-(1-Naphthyl-benzolsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin;  
25                   d)                3-(4-Amidino-phenyl)-5-[(3-amidino-phenoxy)-methyl]-oxazolidin-2-on.
- sowie deren Salze.

30                   3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

- 35                   a)                sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt, indem man

i) eine Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat durch Hydrogenolyse freisetzt,

5

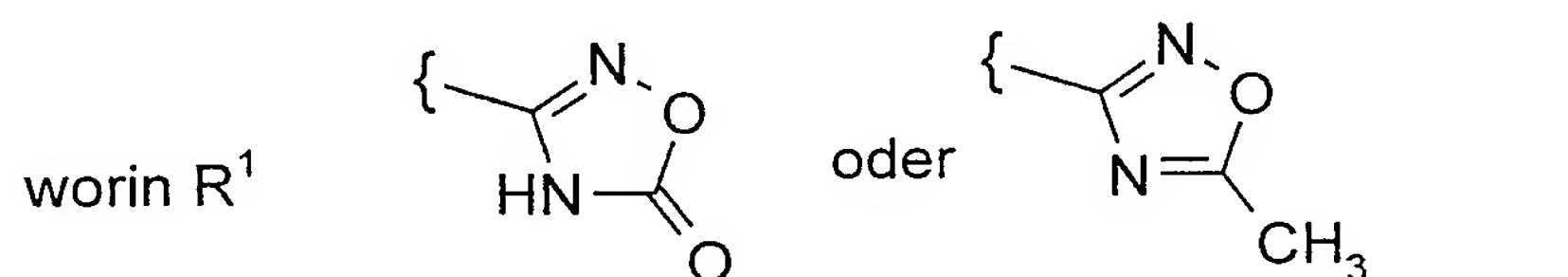
ii) eine konventionelle Aminoschutzgruppe durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel durch Wasserstoff ersetzt oder eine durch eine konventionelle Schutzgruppe geschützte Aminogruppe in Freiheit setzt,

10

oder

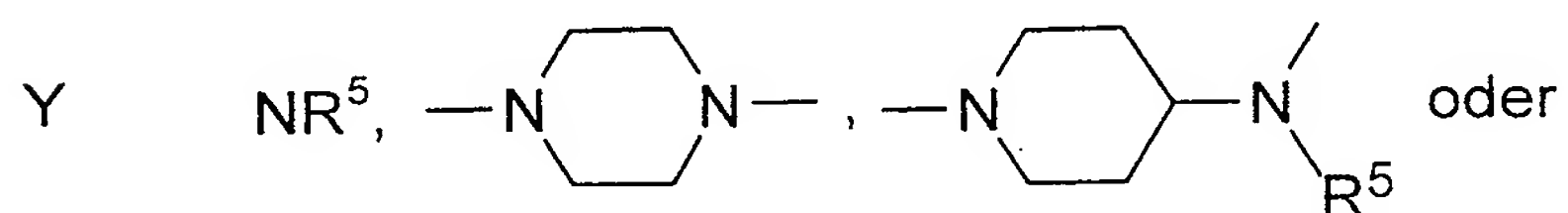
b) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,

15

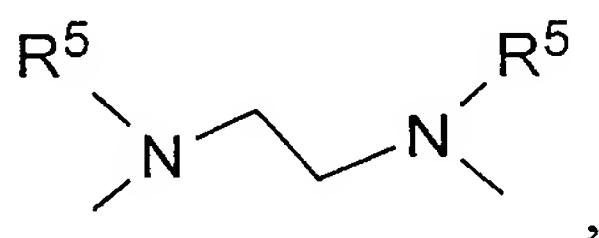


20

$R^3$  und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,



25



W -SO<sub>2</sub>- oder -CO- bedeuten,

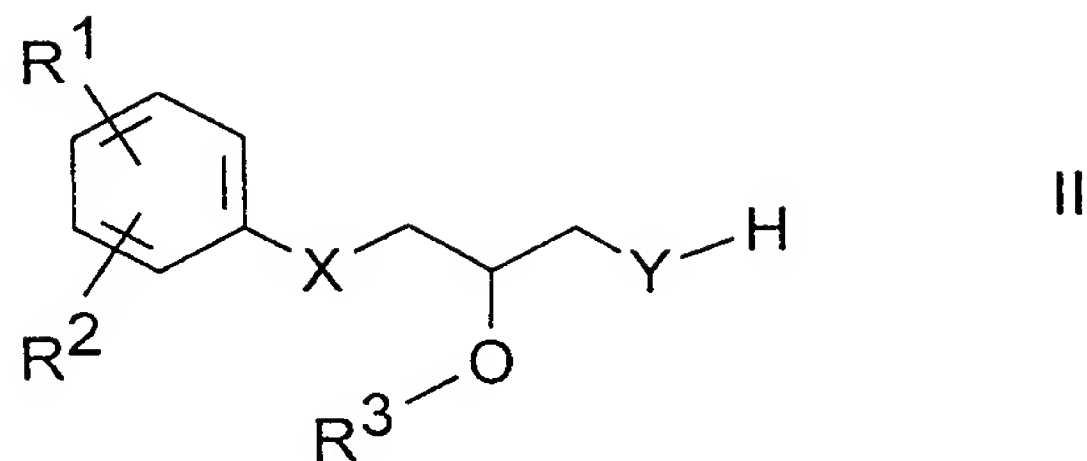
30

und  $R^2$  und  $R^4$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

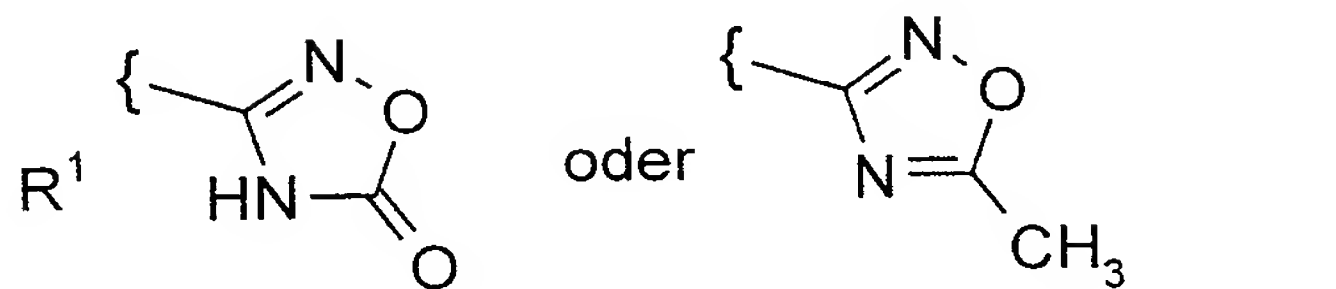
eine Verbindung der Formel II

35

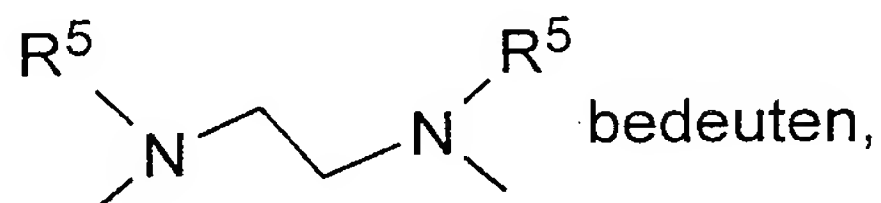
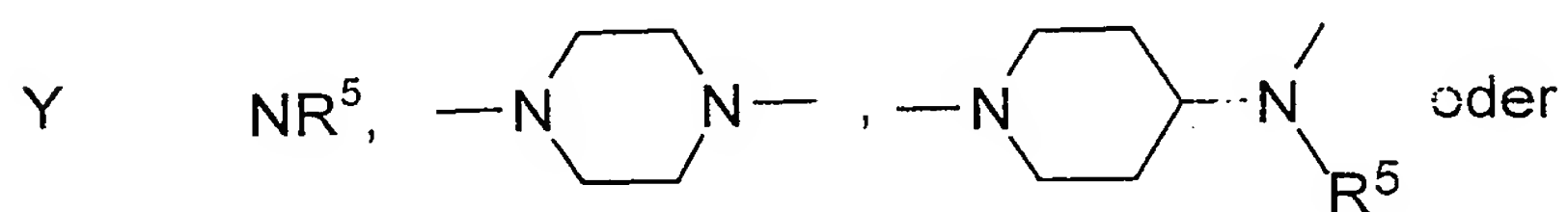




worin



$R^3$  und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,



und  $R^2$  und  $R^5$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel III



worin

W -SO<sub>2</sub>- oder -CO- bedeutet,

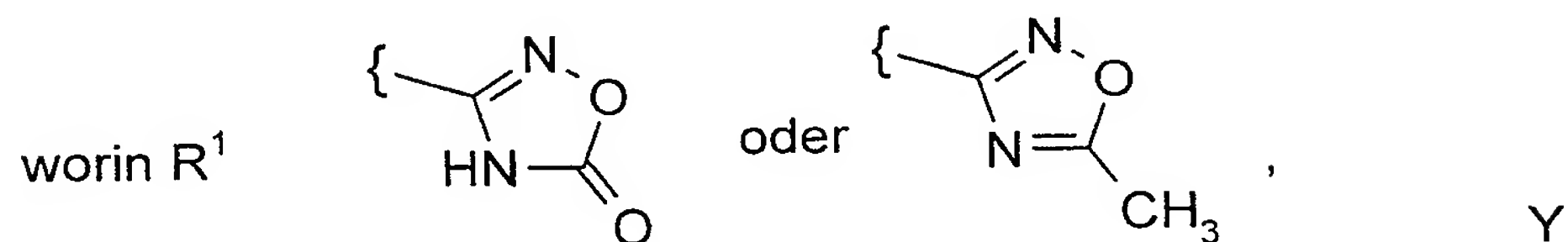
$R^4$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

und L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

umsetzt,

oder

c) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,



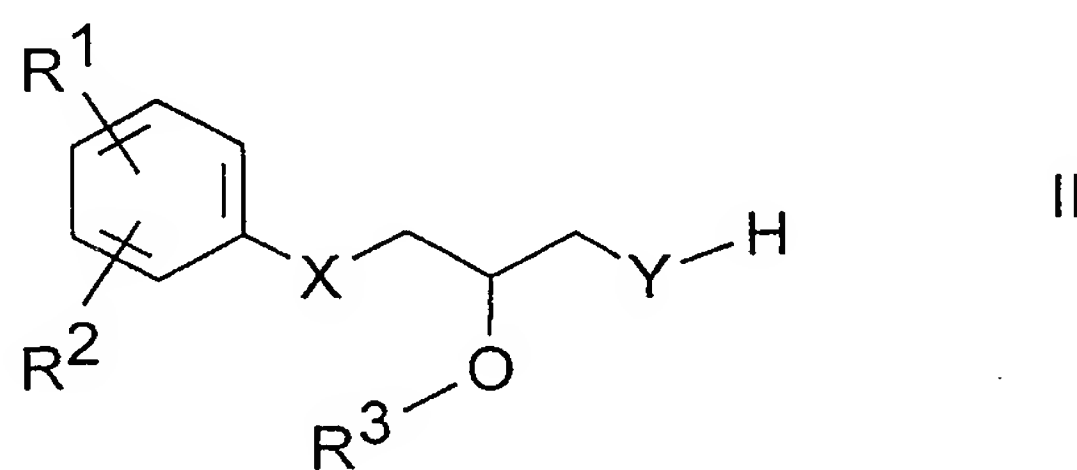
R<sup>3</sup> und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,

Y O,

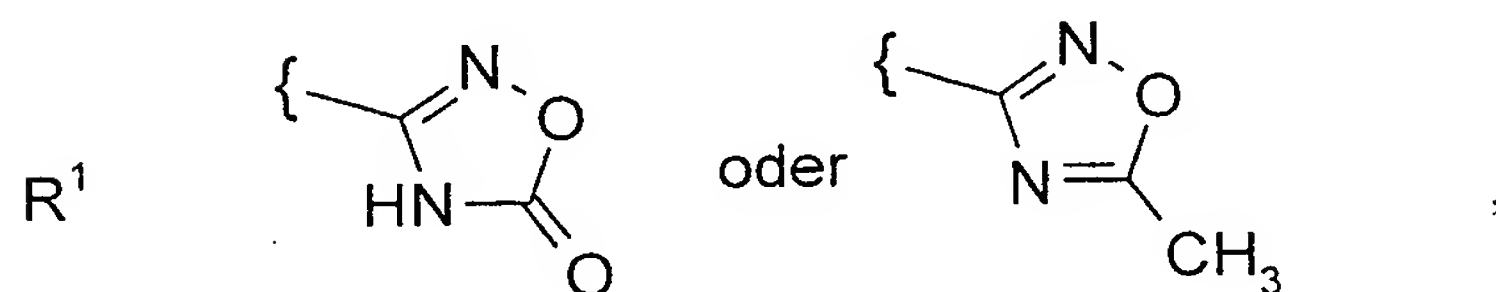
W eine Bindung bedeuten,

und R<sup>2</sup> und R<sup>4</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

eine Verbindung der Formel II



worin



R<sup>3</sup> und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,

Y O bedeuten,

und R<sup>2</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

mit einer Verbindung der Formel IV



worin

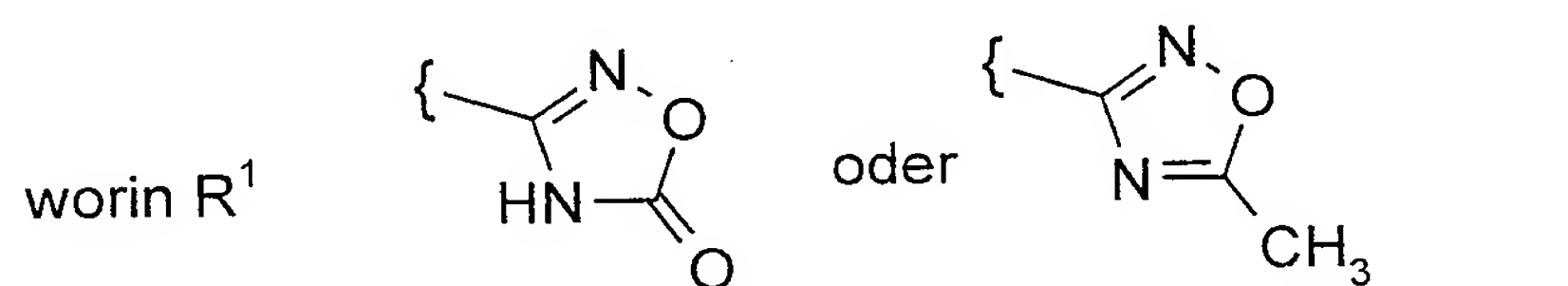
W eine Bindung bedeutet,

und  $R^4$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

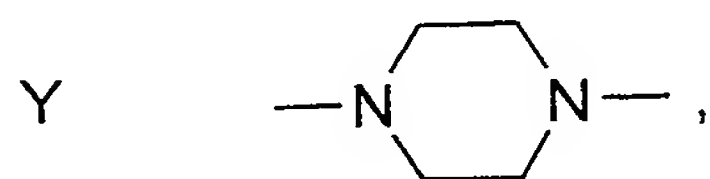
umsetzt,

oder

d) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,



$R^3$  und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,



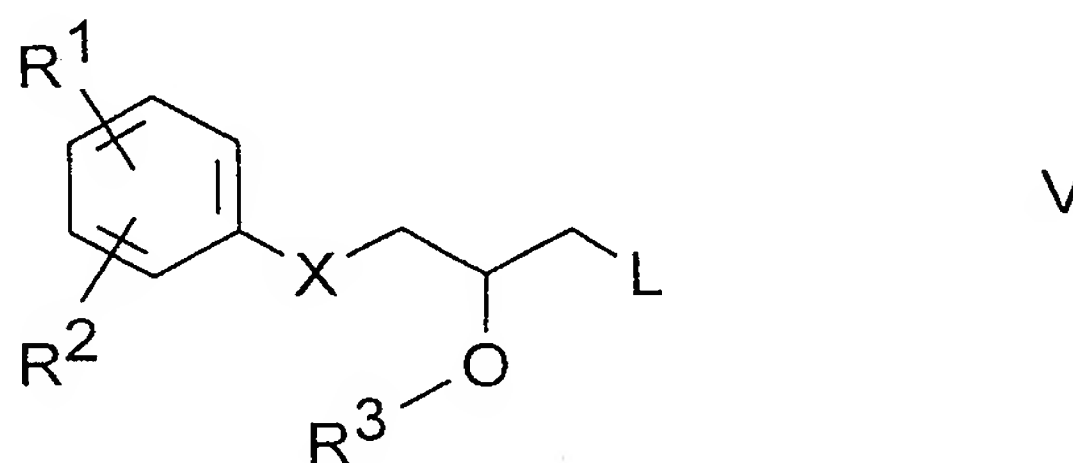
W eine Bindung,

$R^4$   $-[C(R^5)_2]_mAr$  oder  $-[C(R^5)_2]_mHet$ ,

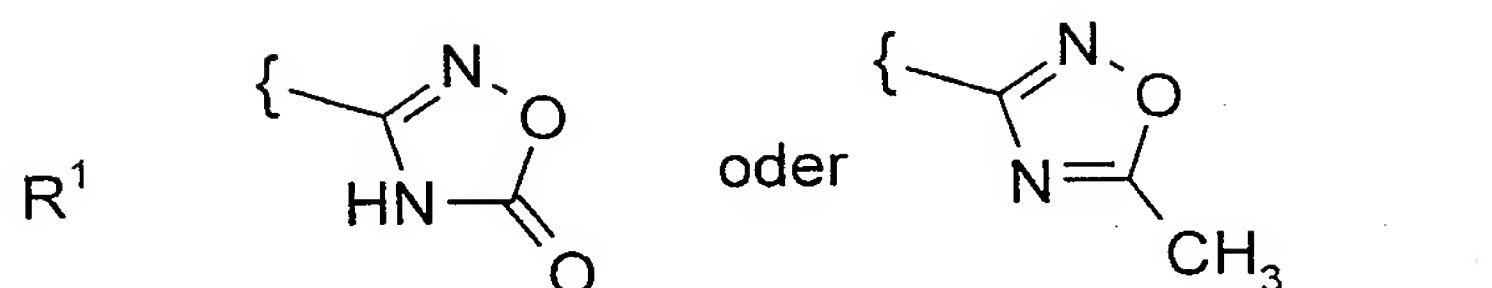
m 0 bedeuten,

und  $R^2$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

eine Verbindung der Formel V



worin



$R^3$  und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,

und L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell  
abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

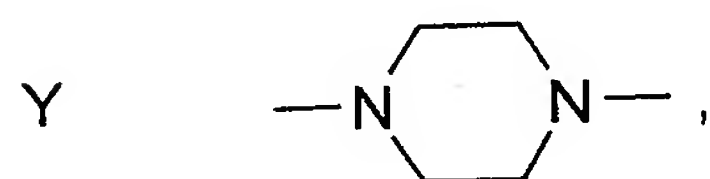
und  $R^2$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

mit einer Verbindung der Formel VI



worin

W eine Bindung,



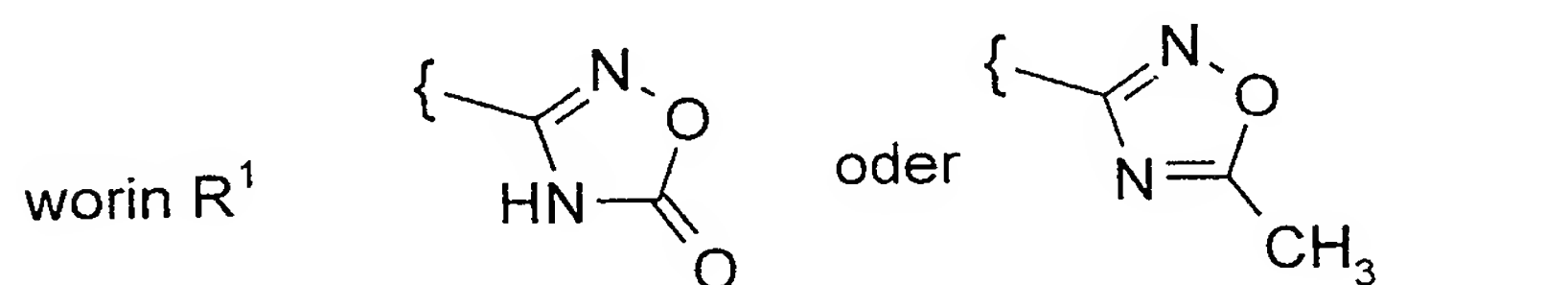
$R^4$   $-[C(R^5)_2]_mAr$  oder  $-[C(R^5)_2]_mHet$  und

m 0 bedeuten,

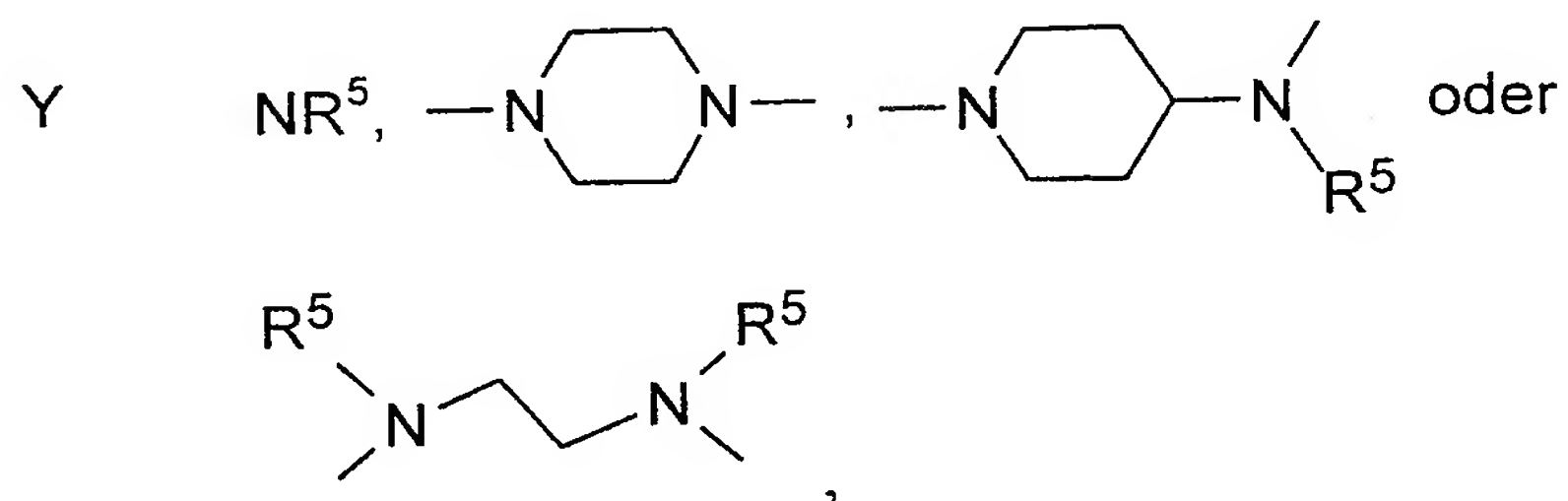
umsetzt,

oder

e) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,



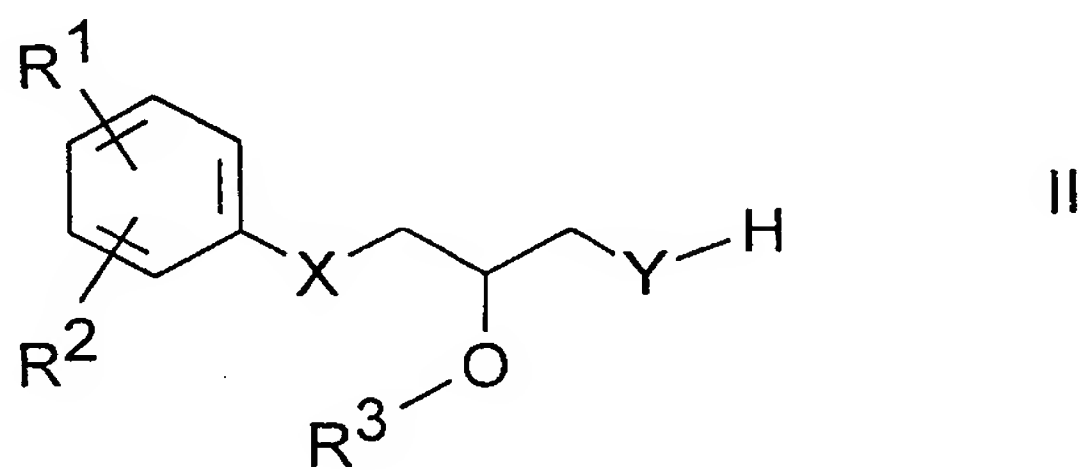
$R^3$  und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,



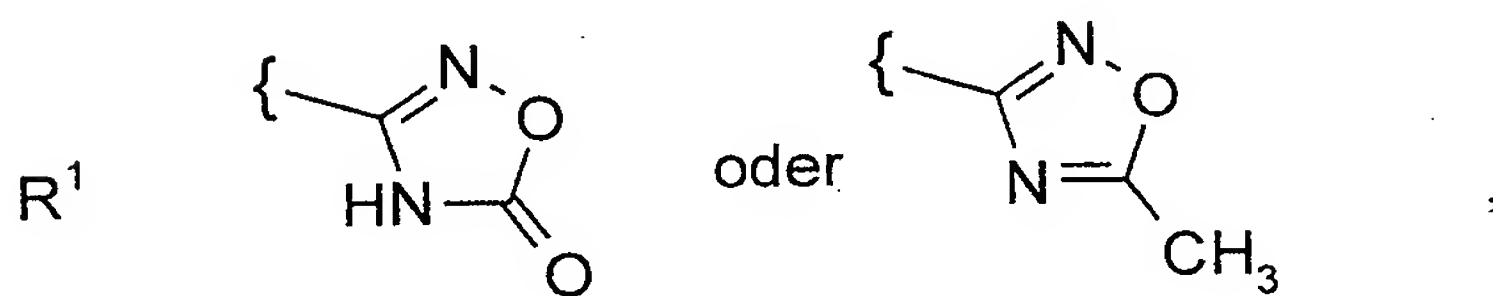
W      -CONH- bedeuten,

und  $R^2$  und  $R^4$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

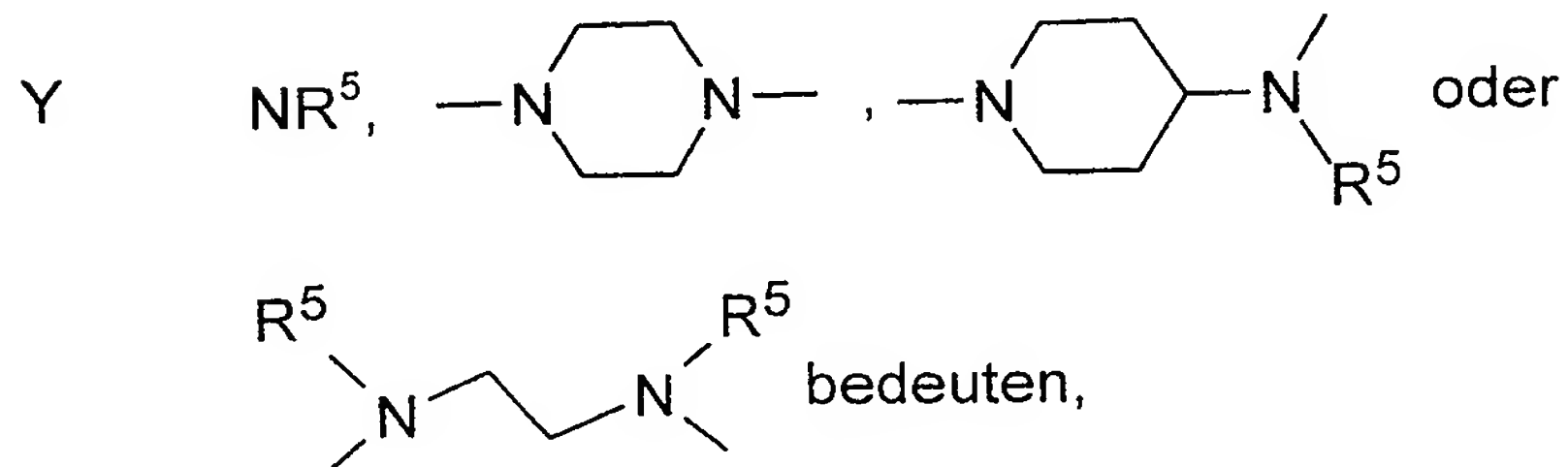
eine Verbindung der Formel II



worin



$R^3$  und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,



und  $R^2$  und  $R^5$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der Formel VII



5

worin

$R^4$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

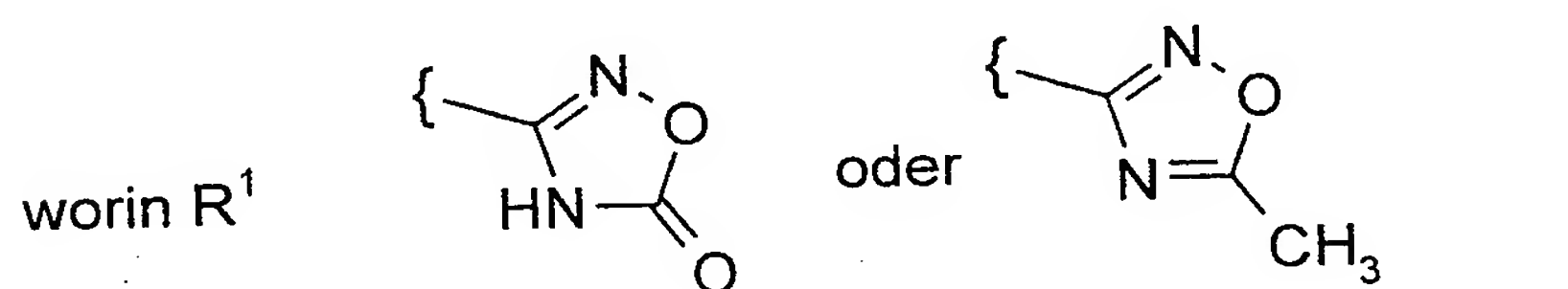
umsetzt,

10

oder

f) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,

15



20

$R^3$  und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,

Y  $N[C(R^5)_2]_m-COOR^5$ ,

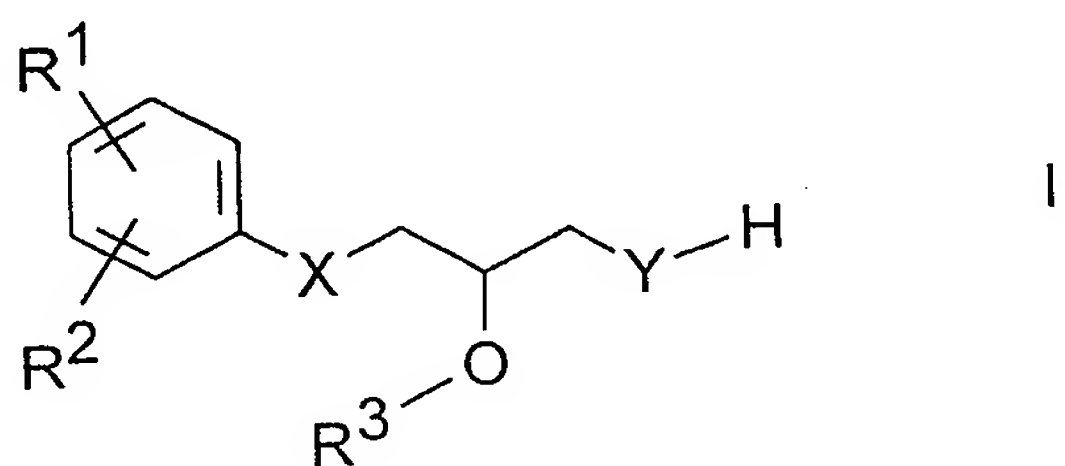
W  $SO_2$  bedeuten,

25

und  $R^2$  und  $R^4$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

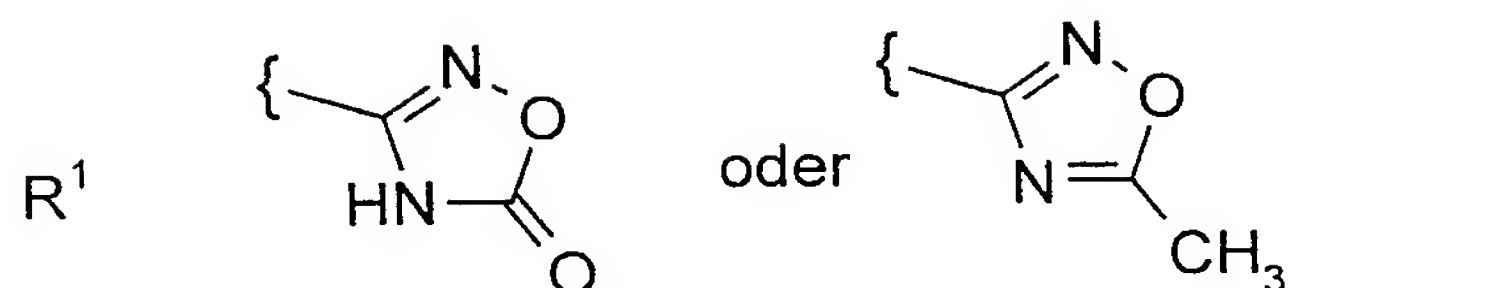
eine Verbindung der Formel II

30



35

worin



$R^3$  und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,  
bedeuten,

$Y \quad N[C(R^5)_2]_m-COOR^5$

und  $R^2$  und  $R^5$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung  
haben,

mit einer Verbindung der Formel VIII



worin

$L$  Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell  
abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

und  $R^4$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

umsetzt,

oder

g) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,

worin

$X \quad NH$  und  
 $R^3 \quad H$  bedeutet,

und  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ , Y und W die in Anspruch 1 angegebenen Be-  
deutungen haben,



sie aus ihren Oxazolidinonderivaten durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

5 oder

h) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,

worin  $R^1$   $-C(=NH)-NH_2$  bedeutet,

10 eine Cyangruppe in eine Amidinogruppe umwandelt,

oder

15 i) in einer Verbindung der Formel I einen oder mehrere Rest(e) Y,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und/oder  $R^4$  in einen oder mehrere Rest(e)  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und/oder  $R^4$  umwandelt,

indem man beispielsweise

20 i) eine Estergruppe zu einer Carboxygruppe hydrolysiert,

ii) eine Nitrogruppe reduziert,

25 iii) eine Aminogruppe acyliert,

und/oder

30 k) eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

35

5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.
- 5 6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Bekämpfung von Thrombosen, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens.
- 10 7. Arzneimittel der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa.
- 15 8. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels.
- 20 9. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze bei der Bekämpfung von Thrombosen, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens.

25

30

35

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter national Application No  
PCT/EP 98/07673

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D413/14 C07D413/12 C07D295/26 C07C257/18 A61K31/41  
A61K31/495 A61K31/155

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 710 657 A (MERCK PATENT GMBH) 8 May 1996 see claims 1-8 ---	1-9
X	DE 42 03 201 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 12 August 1993 see example 2 ---	1
X	DE 28 35 369 A (PFIZER INC.) 22 February 1979 * compound of the formula IV * see claims 1,8; examples 46,47 ---	1
X	EP 0 623 615 A (MERCK PATENT GMBH) 9 November 1994 see claims 1,3-7; examples 10,14,16 --- -/--	1,3-9

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 May 1999

Date of mailing of the international search report

10/06/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herz, C

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Application No  
PCT/EP 98/07673

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 741 133 A (MERCK PATENT GMBH) 6 November 1996 * Example * see claims 1-8 ---	1,3-9
Y	EP 0 727 425 A (MERCK PATENT GMBH) 21 August 1996 see claim 1 ---	1-9
E	WO 99 02525 A (PHARMACIA & UPJOHN CO.) 21 January 1999 see example 35 ---	1
Y	WO 97 23212 A (DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL CO.) 3 July 1997 see claims 1-7 ---	1-9
Y	P. BARRACLOUGH ET AL.: "Mono-arylation of 2,3- and 3,4-diaminopyridine and 4,5-diaminopyrimidine, and syntheses of putative inotrope/beta-adrenoceptor antagonists" J. CHEM. RES., SYNOP., no. 9, 1996, pages 406-407, XP002103810 *compound of the formula 1-3 * ---	1-9
P,Y	J. GANTE ET AL.: "A new class of peptidomimetic adhesion receptor antagonists" PEPTIDES 1996, PROC. EUR. PEPT. SYMP., 24TH, 1998, pages 401-402, XP002103811 see table 1 ---	1-9
X	V. BRIZZI ET AL.: "New 1,2,4-oxadiazole derivatives: synthesis and adrenergic receptor binding studies" FARMACO, vol. 47, no. 6, 1992, pages 953-966, XP002103812 * compound of the formula V * see figure 1; table II ---	1-9
X	J. GANTE ET AL.: "New peptidomimetics in the chemistry of fibrinogen receptor antagonists" LETT. PEPT. SCI., vol. 2, no. 3/4, 1995, pages 135-140, XP002103813 see tables 1-4 --- -/--	1-9

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte:      onal Application No  
PCT/EP 98/07673

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	J. GANTE ET AL.: "New antithrombotic RGD-mimetics with high bioavailability" BIOORG. MED. CHEM. LETT., vol. 6, no. 20, 1996, pages 2425-2430, XP002103814 * compound of the formula 2 * see tables 1,2 ---	1-9
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 121, no. 21, 21 November 1994 Columbus, Ohio, US; abstract no. 245153x, M. D. MASHKOVSKY, S. D. YUZHAKOV: "Search for new beta-adrenoblockers in a series of 5-phenoxyethyl-1,2,4-oxadiazole derivatives" page 50; XP002103815 see abstract & EKSP. KLIN. FARMAKOL., vol. 57, no. 3, 1994, pages 27-30, -----	1-9

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/07673

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 710657	A	08-05-1996	DE 19509093 A	09-05-1996
			AT 170179 T	15-09-1998
			AU 698987 B	12-11-1998
			AU 3452395 A	09-05-1996
			BR 9505039 A	21-10-1997
			CA 2161857 A	03-05-1996
			CN 1130626 A	11-09-1996
			CZ 9502858 A	15-05-1996
			DE 59503324 D	01-10-1998
			ES 2123889 T	16-01-1999
			FI 955223 A	03-05-1996
			HU 74093 A	28-11-1996
			JP 8225550 A	03-09-1996
			NO 954366 A	03-05-1996
			PL 311194 A	13-05-1996
			SK 135895 A	05-06-1996
			ZA 9509212 A	24-07-1996
<hr/>				
DE 4203201	A	12-08-1993	AU 3349793 A	03-09-1993
			CA 2129526 A	06-08-1993
			CZ 9401886 A	15-03-1995
			WO 9316036 A	19-08-1993
			EP 0625138 A	23-11-1994
			EP 0902013 A	17-03-1999
			FI 943618 A	04-08-1994
			HR 930102 A	31-12-1998
			HU 68419 A	28-06-1995
			JP 7503718 T	20-04-1995
			MX 9300630 A	01-09-1993
			NO 942903 A	03-10-1994
			NZ 246593 A	27-07-1997
			PL 173789 B	30-04-1998
			PL 173781 B	30-04-1998
			SG 44837 A	19-12-1997
			SK 91494 A	08-02-1995
			ZA 9300733 A	06-08-1993
<hr/>				
DE 2835369	A	22-02-1979	US 4166132 A	28-08-1979
			AR 219543 A	29-08-1980
			AR 218733 A	30-06-1980
			AT 363922 B	10-09-1981
			AT 600278 A	15-02-1981
			AT 372073 B	25-08-1983
			AT 637579 A	15-01-1983
			AT 372082 B	25-08-1983
			AT 637679 A	15-01-1983
			AT 373867 B	27-02-1984
			AT 637779 A	15-07-1983
			AU 503079 A	23-08-1979
			BE 869793 A	19-02-1979
			CA 1102354 A	02-06-1981
			CA 1114400 A	15-12-1981
			CA 1121358 A	06-04-1982
			CH 634544 A	15-02-1983
			CS 208156 B	31-08-1981
			CS 208157 B	31-08-1981
			CS 208155 B	31-08-1981
			DD 143902 A	17-09-1980

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/07673

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2835369 A		DD 148951 A	17-06-1981
		DE 2857415 C	07-02-1985
		DE 2857416 C	24-05-1984
		DK 310983 A,B,	05-07-1983
		DK 311083 A,B,	05-07-1983
		DK 321478 A,B,	19-02-1979
		EG 13438 A	31-12-1981
		FI 782518 A,B,	19-02-1979
		FI 841877 A	10-05-1984
		FR 2421871 A	02-11-1979
		FR 2414038 A	03-08-1979
		GB 2005248 A,B	19-04-1979
		GR 73154 A	13-02-1984
		IE 47151 B	28-12-1983
		IN 150353 A	18-09-1982
		IN 150354 A	18-09-1982
		IN 148386 A	07-02-1981
		JP 1255468 C	12-03-1985
		JP 57167913 A	16-10-1982
		JP 59029582 B	21-07-1984
		JP 1250170 C	14-02-1985
		JP 57167966 A	16-10-1982
		JP 59024144 B	07-06-1984
		JP 1198272 C	21-03-1984
		JP 54041807 A	03-04-1979
		JP 58029939 B	25-06-1983
		LU 80114 A	21-04-1980
		NL 7808565 A,B,	20-02-1979
		NL 8002719 A,C	29-08-1980
EP 623615 A	09-11-1994	DE 4405633 A	03-11-1994
		AU 675698 B	13-02-1997
		AU 6064394 A	03-11-1994
		CA 2122571 A	02-11-1994
		CN 1097421 A	18-01-1995
		CZ 9401019 A	16-11-1994
		HU 70541 A	30-10-1995
		JP 7002847 A	06-01-1995
		NO 941592 A	02-11-1994
		SK 48494 A	08-02-1995
		US 5532255 A	02-07-1996
		ZA 9402973 A	18-01-1995
EP 741133 A	06-11-1996	DE 19516483 A	07-11-1996
		AU 5196996 A	14-11-1996
		BR 9602150 A	30-06-1998
		CA 2175767 A	06-11-1996
		CN 1138037 A	18-12-1996
		CZ 9601295 A	13-11-1996
		HU 9601176 A	28-07-1998
		JP 8301857 A	19-11-1996
		NO 961813 A	06-11-1996
		PL 314044 A	12-11-1996
		SK 57396 A	06-11-1996
		ZA 9603535 A	08-08-1996
EP 727425 A	21-08-1996	DE 19504954 A	22-08-1996
		AU 4446296 A	22-08-1996



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/07673

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 727425 A		CA 2169433 A	16-08-1996
		CN 1134423 A	30-10-1996
		CZ 9600429 A	11-09-1996
		HU 9600333 A	28-10-1997
		JP 8253477 A	01-10-1996
		NO 960579 A	16-08-1996
		PL 312812 A	19-08-1996
		SK 18596 A	04-12-1996
		US 5627197 A	06-05-1997
		ZA 9601159 A	06-09-1996
WO 9902525 A	21-01-1999	AU 8271398 A	08-02-1999
WO 9723212 A	03-07-1997	AU 1335897 A	17-07-1997
		CA 2240946 A	03-07-1997
		EP 0874629 A	04-11-1998
		HR 960597 A	30-04-1998

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/07673

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D413/14 C07D413/12 C07D295/26 C07C257/18 A61K31/41  
A61K31/495 A61K31/155

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D C07C A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------

Y	EP 0 710 657 A (MERCK PATENT GMBH) 8. Mai 1996 siehe Ansprüche 1-8 ---	1-9
X	DE 42 03 201 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 12. August 1993 siehe Beispiel 2 ---	1
X	DE 28 35 369 A (PFIZER INC.) 22. Februar 1979 * Verbindungen der Formel IV * siehe Ansprüche 1,8; Beispiele 46,47 ---	1
X	EP 0 623 615 A (MERCK PATENT GMBH) 9. November 1994 siehe Ansprüche 1,3-7; Beispiele 10,14,16 ---	1,3-9

-/--

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

27. Mai 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

10/06/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Herz, C

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 741 133 A (MERCK PATENT GMBH) 6. November 1996 * Beispiele * siehe Ansprüche 1-8 ----	1,3-9
Y	EP 0 727 425 A (MERCK PATENT GMBH) 21. August 1996 siehe Anspruch 1 ----	1-9
E	WO 99 02525 A (PHARMACIA & UPJOHN CO.) 21. Januar 1999 siehe Beispiel 35 ----	1
Y	WO 97 23212 A (DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL CO.) 3. Juli 1997 siehe Ansprüche 1-7 ----	1-9
Y	P. BARRACLOUGH ET AL.: "Mono-arylation of 2,3- and 3,4-diaminopyridine and 4,5-diaminopyrimidine, and syntheses of putative inotrope/beta-adrenoceptor antagonists" J. CHEM. RES., SYNOP., Nr. 9, 1996, Seiten 406-407, XP002103810 * Verbindungen der Formel 1-3 * ----	1-9
P,Y	J. GANTE ET AL.: "A new class of peptidomimetic adhesion receptor antagonists" PEPTIDES 1996, PROC. EUR. PEPT. SYMP., 24TH, 1998, Seiten 401-402, XP002103811 siehe Tabelle 1 ----	1-9
X	V. BRIZZI ET AL.: "New 1,2,4-oxadiazole derivatives: synthesis and adrenergic receptor binding studies" FARMACO, Bd. 47, Nr. 6, 1992, Seiten 953-966, XP002103812 * Verbindungen der Formel V * siehe Abbildung 1; Tabelle II ----	1-9
X	J. GANTE ET AL.: "New peptidomimetics in the chemistry of fibrinogen receptor antagonists" LETT. PEPT. SCI., Bd. 2, Nr. 3/4, 1995, Seiten 135-140, XP002103813 siehe Tabellen 1-4 ----- -/--	1-9

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	J. GANTE ET AL.: "New antithrombotic RGD-mimetics with high bioavailability" BIOORG. MED. CHEM. LETT., Bd. 6, Nr. 20, 1996, Seiten 2425-2430, XP002103814 * Verbindungen der Formel 2 * siehe Tabellen 1,2 ----	1-9
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 121, no. 21, 21. November 1994 Columbus, Ohio, US; abstract no. 245153x, M. D. MASHKOVSKY, S. D. YUZHAKOV: "Search for new beta-adrenoblockers in a series of 5-phenoxyethyl-1,2,4-oxadiazole derivatives" Seite 50; XP002103815 siehe Zusammenfassung & EKSP. KLIN. FARMAKOL., Bd. 57, Nr. 3, 1994, Seiten 27-30, -----	1-9

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/07673

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 710657 A	08-05-1996	DE 19509093 A	09-05-1996
		AT 170179 T	15-09-1998
		AU 698987 B	12-11-1998
		AU 3452395 A	09-05-1996
		BR 9505039 A	21-10-1997
		CA 2161857 A	03-05-1996
		CN 1130626 A	11-09-1996
		CZ 9502858 A	15-05-1996
		DE 59503324 D	01-10-1998
		ES 2123889 T	16-01-1999
		FI 955223 A	03-05-1996
		HU 74093 A	28-11-1996
		JP 8225550 A	03-09-1996
		NO 954366 A	03-05-1996
		PL 311194 A	13-05-1996
		SK 135895 A	05-06-1996
		ZA 9509212 A	24-07-1996
<hr/>			
DE 4203201 A	12-08-1993	AU 3349793 A	03-09-1993
		CA 2129526 A	06-08-1993
		CZ 9401886 A	15-03-1995
		WO 9316036 A	19-08-1993
		EP 0625138 A	23-11-1994
		EP 0902013 A	17-03-1999
		FI 943618 A	04-08-1994
		HR 930102 A	31-12-1998
		HU 68419 A	28-06-1995
		JP 7503718 T	20-04-1995
		MX 9300630 A	01-09-1993
		NO 942903 A	03-10-1994
		NZ 246593 A	27-07-1997
		PL 173789 B	30-04-1998
		PL 173781 B	30-04-1998
		SG 44837 A	19-12-1997
		SK 91494 A	08-02-1995
		ZA 9300733 A	06-08-1993
<hr/>			
DE 2835369 A	22-02-1979	US 4166132 A	28-08-1979
		AR 219543 A	29-08-1980
		AR 218733 A	30-06-1980
		AT 363922 B	10-09-1981
		AT 600278 A	15-02-1981
		AT 372073 B	25-08-1983
		AT 637579 A	15-01-1983
		AT 372082 B	25-08-1983
		AT 637679 A	15-01-1983
		AT 373867 B	27-02-1984
		AT 637779 A	15-07-1983
		AU 503079 A	23-08-1979
		BE 869793 A	19-02-1979
		CA 1102354 A	02-06-1981
		CA 1114400 A	15-12-1981
		CA 1121358 A	06-04-1982
		CH 634544 A	15-02-1983
		CS 208156 B	31-08-1981
		CS 208157 B	31-08-1981
		CS 208155 B	31-08-1981
		DD 143902 A	17-09-1980

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/07673

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 2835369 A		DD 148951 A	17-06-1981
		DE 2857415 C	07-02-1985
		DE 2857416 C	24-05-1984
		DK 310983 A,B,	05-07-1983
		DK 311083 A,B,	05-07-1983
		DK 321478 A,B,	19-02-1979
		EG 13438 A	31-12-1981
		FI 782518 A,B,	19-02-1979
		FI 841877 A	10-05-1984
		FR 2421871 A	02-11-1979
		FR 2414038 A	03-08-1979
		GB 2005248 A,B	19-04-1979
		GR 73154 A	13-02-1984
		IE 47151 B	28-12-1983
		IN 150353 A	18-09-1982
		IN 150354 A	18-09-1982
		IN 148386 A	07-02-1981
		JP 1255468 C	12-03-1985
		JP 57167913 A	16-10-1982
		JP 59029582 B	21-07-1984
		JP 1250170 C	14-02-1985
		JP 57167966 A	16-10-1982
		JP 59024144 B	07-06-1984
		JP 1198272 C	21-03-1984
		JP 54041807 A	03-04-1979
		JP 58029939 B	25-06-1983
		LU 80114 A	21-04-1980
		NL 7808565 A,B,	20-02-1979
		NL 8002719 A,C	29-08-1980
EP 623615 A	09-11-1994	DE 4405633 A	03-11-1994
		AU 675698 B	13-02-1997
		AU 6064394 A	03-11-1994
		CA 2122571 A	02-11-1994
		CN 1097421 A	18-01-1995
		CZ 9401019 A	16-11-1994
		HU 70541 A	30-10-1995
		JP 7002847 A	06-01-1995
		NO 941592 A	02-11-1994
		SK 48494 A	08-02-1995
		US 5532255 A	02-07-1996
		ZA 9402973 A	18-01-1995
EP 741133 A	06-11-1996	DE 19516483 A	07-11-1996
		AU 5196996 A	14-11-1996
		BR 9602150 A	30-06-1998
		CA 2175767 A	06-11-1996
		CN 1138037 A	18-12-1996
		CZ 9601295 A	13-11-1996
		HU 9601176 A	28-07-1998
		JP 8301857 A	19-11-1996
		NO 961813 A	06-11-1996
		PL 314044 A	12-11-1996
		SK 57396 A	06-11-1996
		ZA 9603535 A	08-08-1996
EP 727425 A	21-08-1996	DE 19504954 A	22-08-1996
		AU 4446296 A	22-08-1996

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/07673

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 727425 A		CA 2169433 A	16-08-1996
		CN 1134423 A	30-10-1996
		CZ 9600429 A	11-09-1996
		HU 9600333 A	28-10-1997
		JP 8253477 A	01-10-1996
		NO 960579 A	16-08-1996
		PL 312812 A	19-08-1996
		SK 18596 A	04-12-1996
		US 5627197 A	06-05-1997
		ZA 9601159 A	06-09-1996
WO 9902525 A	21-01-1999	AU 8271398 A	08-02-1999
WO 9723212 A	03-07-1997	AU 1335897 A	17-07-1997
		CA 2240946 A	03-07-1997
		EP 0874629 A	04-11-1998
		HR 960597 A	30-04-1998